



(12) **Offenlegungsschrift**
(10) **DE 197 40 785 A 1**

(51) Int. Cl. 6:
C 07 C 311/08
C 07 C 311/13
C 07 C 311/21
C 07 C 311/09
C 07 C 311/10
C 07 C 311/48
C 07 C 309/67
C 07 C 307/02
C 07 C 307/10
A 61 K 31/18
C 07 D 227/04
C 07 D 401/04

// A61K 31/33, C07C 311/24, 311/35, 233/25, 311/02, C07F 9/44 (C07D 417/04, 227:04, 275:02)

(66) Innere Priorität:
197 06 902. 9 21. 02. 97

(71) Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

(72) Erfinder:
Mittendorf, Joachim, Dr., 42113 Wuppertal, DE;
Dressel, Jürgen, Dr., 42477 Radevormwald, DE;
Matzke, Michael, Dr., 42113 Wuppertal, DE;
Keldenich, Jörg, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Mohrs,
Klaus-Helmut, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Raddatz,
Siegried, Dr., 51065 Köln, DE; Franz, Jürgen, Dr.,
42781 Haan, DE; Spreyer, Peter, Dr., 40225
Düsseldorf, DE; Vöhringer, Verena, Dr., 42113
Wuppertal, DE; Schuhmacher, Joachim, Dr., 42113
Wuppertal, DE; Rock, Michael-Harold, Dr., 51069
Köln, DE; Horváth, Ervin, Dr., 51373 Leverkusen, DE;
Friedel, Arno, Dr., 51427 Bergisch Gladbach, DE;
Mauler, Frank, Dr., 51491 Overath, DE; De Vry, Jean,
Dr., 51503 Rösrath, DE; Jork, Reinhard, Prof. Dr.,
51491 Overath, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Arylsulfonamide und Analoga

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arylethersulfonamide und Analoga, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Apoplexia Cerebri und Schädel-Hirn-Trauma.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arylsulfonamide und Analoga, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Prophylaxe und Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Apoplexia Cerebri und Schädel-Hirn-Trauma.

Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) und in geringem Maße auch Δ^8 -THC sind die biologisch aktiven Bestandteile in Extraktten der Pflanze *Cannabis sativa* (Marijuana, Haschisch) und sind verantwortlich für die Effekte auf das menschliche Zentrale Nervensystem (ZNS). Potentielle historische und kontemporäre therapeutische Anwendungen von Cannabis-Präparaten umfassen u. a. Analgesie, Emesis, Anorexie, Glaukom und Bewegungsstörungen.

10 Bislang wurden zwei Subtypen von Cannabinoid-Rezeptoren und eine Spleiß-Variante identifiziert. Der CB1-Rezeptor (Nature 1990, 346, 561) und eine Spleiß-Variante CB1a (J. Biol. Chem. 1995, 270, 3726) sind überwiegend im Zentralen Nervensystem lokalisiert. Der CB2-Rezeptor wurde überwiegend im peripheren Gewebe, insbesondere in Leukozyten, Milz und Makrophagen gefunden (Eur. J. Biochem. 1995, 232, 54).

CB1 und CB2-Rezeptoren besitzen sieben Transmembranregionen und gehören zur Familie der G-Protein-Rezeptoren. Beide Rezeptoren sind negativ gekoppelt via Gi/Go-Protein zur Adenylatecyclase und möglicherweise negativ gekoppelt zur präsynaptischen Freisetzung von Glutamat (J. Neurosci. 1996, 16, 4322). CB1-Rezeptoren sind darüberhinaus positiv gekoppelt mit Kalium-Kanälen sowie negativ gekoppelt mit N- und Q-Typ Calcium-Kanälen.

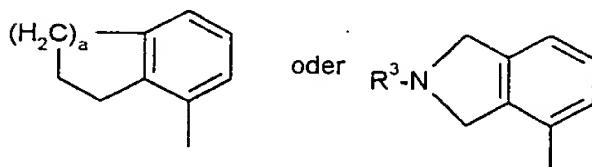
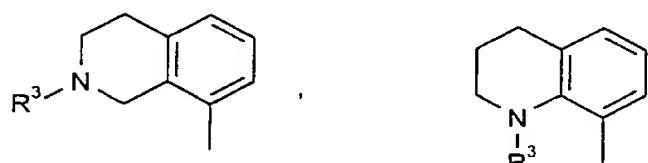
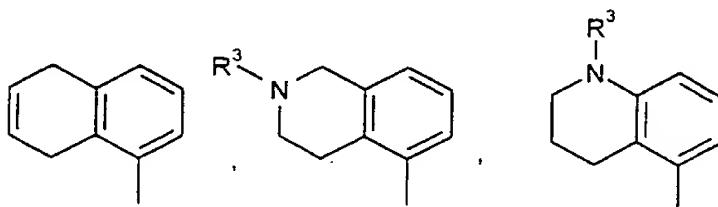
Vier Klassen von CB1-Rezeptor-Agonisten sind bisher bekannt: klassische Cannabinoide, wie beispielsweise Δ^9 -THC, nichtklassische Cannabinoide, Aninoalkylindole und Eicosanoide. Zu den letzten gehört der allgemein akzeptierte endogene CB1-Rezeptor-Agonist Anandamid.

Außerdem ist bekannt, daß Apoplexia Cerebri eine Folge einer plötzlichen Durchblutungsstörung eines menschlichen Gehirnbereichs mit nachfolgenden Funktionsausfällen, mit entsprechenden neurologischen und/oder psychischen Symptomen ist. Die Ursachen für Apoplexia Cerebri können in Hirnblutungen (z. B. nach einem Gefäßriss bei Hypertonie, Arteriosklerose und apoplektischem Aneurysma) und Ischämien (z. B. durch eine Blutdruckabfallkrise oder Embolie) liegen. Die Funktionsausfälle im Gehirn führen zu einer Degeneration oder Abtötung der Gehirnzellen (Journal of Cere-

al Blood Flow and Metabolism 1981, 1, 155); Chem. Eng. News 1996 (May 12). Unter Schädel/Hirn-Trauma versteht man gedeckte und offene Schädelverletzungen. Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

30 R¹-A-D-E-G-L-R² (I)

in welcher
 R^1 für (C_6-C_{10}) -Aryl, Chinolyl, Isochinolyl oder für einen Rest der Formel



60 steht, worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet.

R^3 Wasserstoff, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Acyl bedeutet -

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

65 schiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Halogen, Carboxyl, Hydroxy, Phenyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl, (C_1 - C_8)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, C_1 - C_6 -Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono(C_1 - C_6)-Alkylamino, Di(C_1 - C_6)-Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann.

einer Gruppe der Formel $-(CO)_b-NR^4R^5$.

DE 197 40 785 A 1

worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, (C₁-C₆)-Acyl, cyclo(C₄-C₇)-Acyl, Benzoyl oder (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono(C₁-C₆)-Alkylamino, Di(C₁-C₆)-Alkylamino substituiert ist, bedeuten,

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocycloplus bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere weitere(s) Heteroatom(e) aus der Reihe S, O und/oder einen oder mehrere Rest(e) der Formel -NR⁸ enthalten kann,

worin

R⁸ Wasserstoff (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

und

einer Gruppe der Formel -NR⁶-SO₂-R⁷

worin

R⁶ Wasserstoff- Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

R⁷ Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C₁-C₄)-Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -S(O)_e- oder -N(R⁹)- steht,

worin

e eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R⁹ Wasserstoff (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

G für zweifach gebundenes (C₆-C₁₀)-Aryl oder für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocycloplus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy- carbonyl,

sowie Gruppen der Formeln

-CO-O-(CH₂)_d-NR¹⁰R¹¹, -NR¹²-SO₂R¹³,

-(CH₂)_e-(CO)-NR¹⁴R¹⁵ und -OR¹⁶,

worin

d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

R¹⁰ und R¹¹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R¹² die oben angegebene Bedeutung von R⁶ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R¹³ die oben angegebene Bedeutung von R⁷ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R¹⁴ und R¹⁵ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel

-(CH₂)_g-NR¹⁷R¹⁸ darstellen,

worin

g eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

und

R¹⁷ und R¹⁸ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R¹⁶ (C₆-C₁₀)-Aryl bedeutet,

L für einen Rest der Formel

-O-, -NH-,

5

10

15

20

25

30

35

40

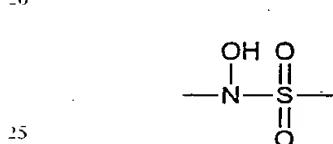
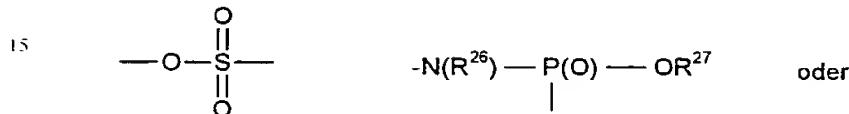
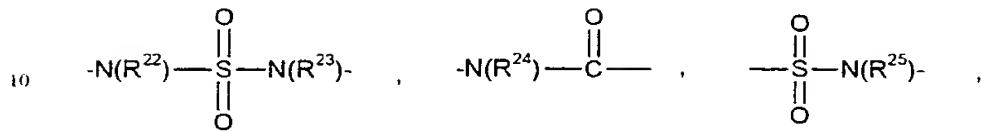
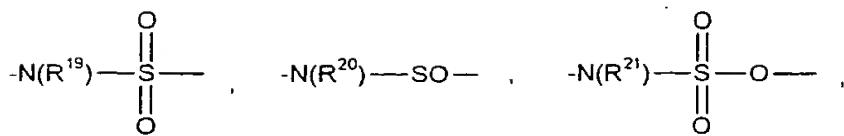
45

50

55

60

65



steht.

wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt.

wobei die Abkürzung der Ringe an Gruppeneinteilung erfordert, und worin R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ und R²⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten.

oder .

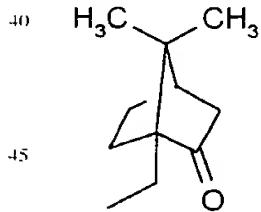
R^{19} einen Rest der Formel $-SO_2R^2$ bedeutet.

R² für (C₆-C₁₀)-Aryl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocycelus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Aniino und (C₁₋₆)-Alkyl-

oder

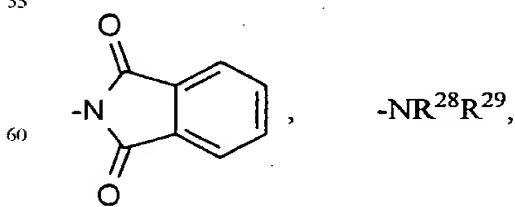
für den Rest der Formel



oder Morphin steht, oder

50 für C₃-C₈-Cycloalkyl steht, oder

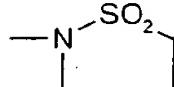
für (C_1-C_{12}) -Alkyl, (C_2-C_{12}) -Alkenyl oder (C_2-C_{12}) -Alkinyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Azido, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Perfluoralkoxy, partiell fluoriertem (C_1-C_6) -Alkoxy, einem Rest der Formel



65 worin R²⁸ und R²⁹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:
Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹.

DE 197 40 785 A 1

worin R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1 - C_6)-Alkyl oder (C_1 - C_6)-Acyl bedeuten, und einem 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocycles mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:
 Halogen, Nitro, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel $-NR^{30}R^{31}$,
 worin R^{30} und R^{31} wie oben definiert sind,
 oder
 L und R^2 gemeinsam für einen Rest der Formel

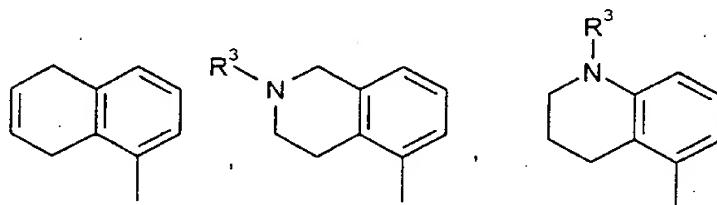


10

stehen,
 und deren Salze.

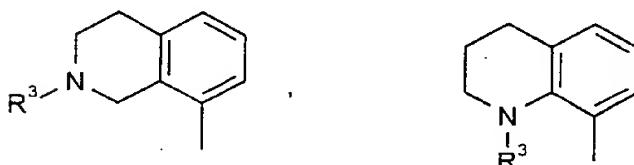
15

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin
 R^1 für Phenyl, Naphthyl, Chinolyl, Isochinolyl oder für einen Rest der Formel



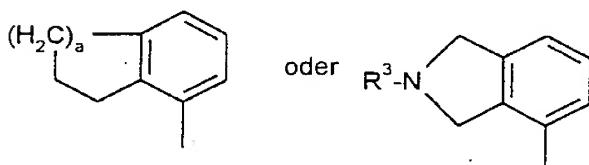
20

25



30

35



40

steht, worin
 a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,
 R^3 Wasserstoff, (C_2 - C_4)-Alkenyl, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_1 - C_4)-Acyl bedeutet,
 und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:
 Halogen, Carboxyl, Hydroxyl, Phenyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy, (C_1 - C_5)-Alkoxykarbonyl, (C_1 - C_6)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, (C_1 - C_4)-Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono(C_1 - C_4)-Alkylamino, Di(C_1 - C_4)-Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann,
 einer Gruppe der Formel $-(CO)_b-NR^4R^5$

45

worin
 b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

50

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, (C_1 - C_4)-Acyl, cyclo(C_4 - C_7)-Acyl, Benzoyl oder (C_1 - C_4)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono(C_1 - C_4)-Alkylamino, Di(C_1 - C_4)-Alkyl substituiert ist, bedeuten,
 oder

55

R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morphin-, Piperidin- oder N-Methylpiperazinring bilden.

60

und

einer Gruppe der Formel $-NR^6-SO_2-R^7$

65

worin
 R^6 Wasserstoff Phenyl, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_1 - C_4)-Acyl bedeutet

und

R^7 Phenyl oder (C_1 - C_5)-Alkyl bedeutet.

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C_1 - C_4)-Alkylen stehen.

65

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel $-S(O)_c$ oder $-NR^9$ steht.

DE 197 40 785 A 1

worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R⁹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Acyl bedeutet,

5 G für zweifach gebundenes Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, sowie Gruppen der Formeln

10 -CO-O-(CH₂)_d-NR¹⁰R¹¹, -NR¹²-SO₂R¹³,
-(CH₂)_e-(CO)-NR¹⁴R¹⁵ und -OR¹⁶,

worin

d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

15 e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

R¹⁰ und R¹¹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R¹² die oben angegebene Bedeutung von R⁶ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R¹³ die oben angegebene Bedeutung von R⁷ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

20 R¹⁴ und R¹⁵ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel

-(CH₂)_g-NR¹⁷R¹⁸ darstellen,

worin

25 g eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

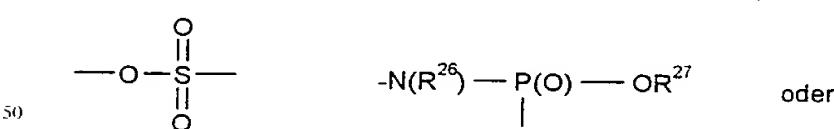
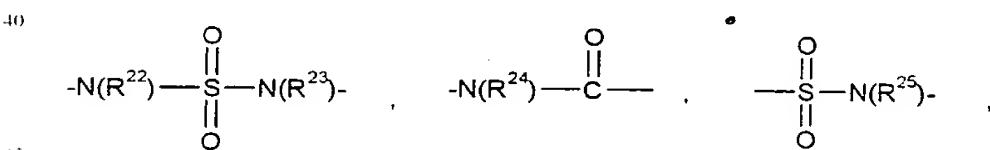
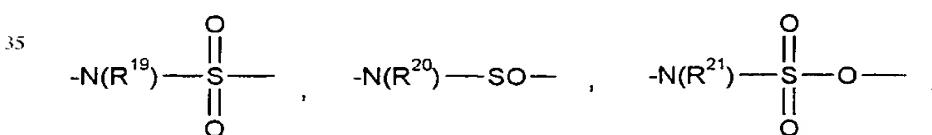
und

R¹⁷ und R¹⁸ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁰ und R¹¹ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R¹⁶ Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

L für einen Rest der Formel

30 -O-, -NH-, ,



steht, wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

und

60 worin

R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ und R²⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₃)-Alkyl bedeuten,

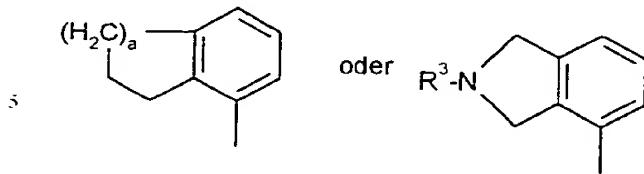
oder

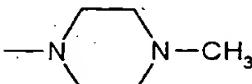
R¹⁹ einen Rest der Formel -SO₂R² bedeutet,

65 R² für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Furyl, Thienyl oder Pyrimidyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

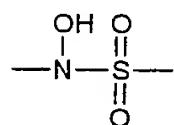
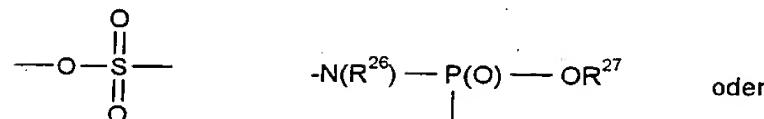
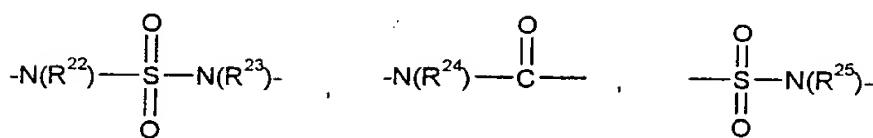
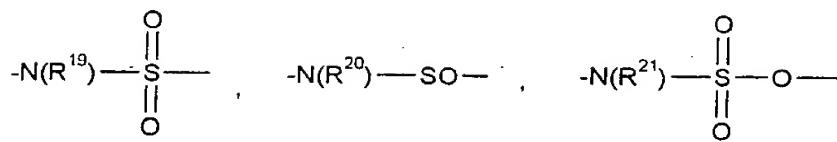
Halogen, Amino, Trifluormethyl, Nitro und (C₁-C₄)-Alkyl,

oder



steht,
 10 worin
 a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,
 R³ Wasserstoff (C₂-C₃)-Alkenyl, (C₁-C₃)-Alkyl oder (C₁-C₃)-Acyl bedeutet,
 und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen
 Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:
 15 Chlor, Fluor, Carboxyl, Hydroxyl, Phenyl, (C₁-C₃)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits
 durch Chlor, Methylsulfonyloxy oder Hydroxy substituiert sein kann,
 einer Gruppe der Formel -(CO)_b-NR⁴R⁵
 worin
 b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
 20 R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff (C₁-C₃)-Acyl, cyclo(C₄-C₆)-Acyl,
 Benzoyl oder (C₁-C₃)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono(C₁-C₃)-Alkylamino, Di(C₁-C₃)-Alkylamino sub-
 stituiert ist, bedeuten,
 oder
 R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholin-, Piperidin- oder N-Methylpiperazinring bilden,
 25 und
 einer Gruppe der Formel -NR⁶-SO₂-R⁷
 worin
 R⁶ Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl oder (C₁-C₃)-Acyl bedeuten,
 und
 30 R⁷ Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,
 A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C₁-C₃)-Alkyl stehen,
 D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -S(O)_c- oder -NR⁹ steht,
 worin
 c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
 35 R⁹ Wasserstoff oder (C₁-C₃)-Alkyl oder (C₁-C₃)-Acyl bedeutet,
 G für zweifach gebundenes Phenyl, Naphthyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem
 oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die be-
 steht aus:
 Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₃)-Alkyl, Hydroxy(C₁-C₃)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkoxy, (C₁-
 40 C₃)-Alkoxy carbonyl, sowie Gruppen der Formeln
 -CO-O-(CH₂)_d-NR¹⁰R¹¹, -NR¹²-SO₂R¹³,
 -(CH₂)_e-(CO)-NR¹⁴R¹⁵, -CH₂OH und -OR¹⁶,
 45 worin
 d eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,
 e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,
 R¹⁰ und R¹¹ Wasserstoff oder Methyl bedeuten,
 R¹² Wasserstoff bedeutet,
 50 R¹³ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,
 R¹⁴ und R¹⁵ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind oder ei-
 nen Rest der Formel -(CH₂)_g-NR¹⁷R¹⁸ bedeuten,
 worin
 g eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,
 55 und
 R¹⁷ und R¹⁸ Wasserstoff oder Methyl bedeuten,
 oder
 R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Rest der Formel
 60 
 bilden,
 65 R¹⁶ Phenyl oder Naphthyl bedeutet,
 L für einen Rest der Formel

-O-, -NH-,



steht,

wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

und

worin

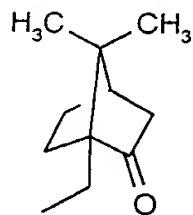
R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ und R²⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff-, Methyl oder Ethyl bedeuten,

oder

R¹⁹ einen Rest der Formel -SO₂R² bedeutet,

für Phenyl, Furyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Fluor, Chlor, Brom oder, Trifluormethyl, oder

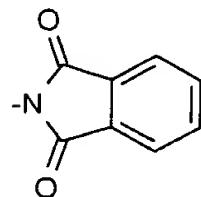
für den Rest der Formel



oder Morphin steht,

oder

für Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder

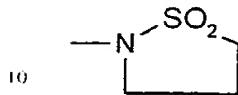
für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkinyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido, (C₁-C₃)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Perfluoralkoxy, Trifluormethyl-substituiertem (C₁-C₄)-Alkoxy, einem Rest der Formelund -NR²⁸R²⁹,

worin

DE 197 40 785 A 1

R²⁸ und R²⁹ Wasserstoff oder Methyl bedeuten, Phenyl, Pyridyl und Pyrimidyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₃)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹, worin R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Methylcarbonyl bedeuten.

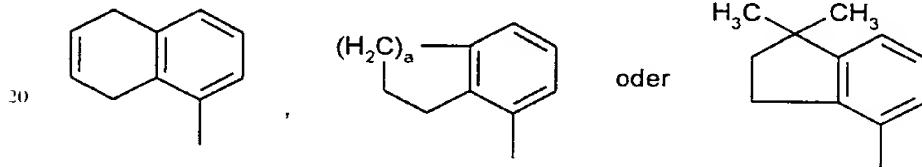
5 oder
L und R² gemeinsam für einen Rest der Formel



stehen.

und deren Salze.

15 Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel (I), worin
R¹ für (C₆-C₁₀)-Aryl, Chinolyl oder für einen Rest der Formel



25 steht.

25 worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls mit 1 bis 3, gleichen oder verschiedenen Substituenten, gegebenenfalls geminal, substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

30 Halogen, Carboxyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₈)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann,

einer Gruppe der Formel -(CO)_b-NR⁴R⁵,

worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

35 R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

und

einer Gruppe der Formel -NR⁶-SO₂-R⁷

worin

R⁶ Wasserstoff Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

40 R⁷ Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C₁-C₄)-Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -S(O)_c- oder -NH- steht,

worin

c eine Zahl 0,1 oder 2 bedeutet,

45 G für zweifach gebundenes (C₆-C₁₀)-Aryl oder für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocycus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem bis drei, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Carboxyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, sowie Gruppen der Formel

50 -CO-O-(CH₂)_d-NR¹⁰R¹¹, -NR¹²-SO₂R¹³ und -CO-NR¹⁴R¹⁵

worin

d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

55 R¹⁰ und R¹¹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R¹² die oben angegebene Bedeutung von R⁶ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

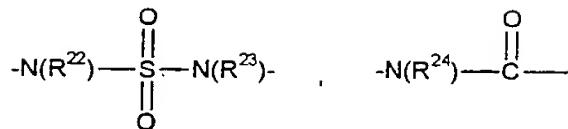
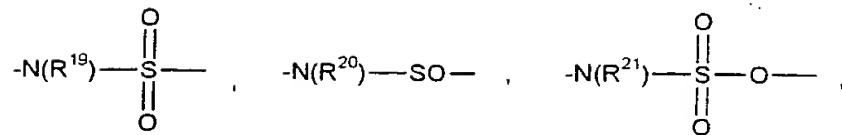
R¹³ die oben angegebene Bedeutung von R⁷ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R¹⁴ und R¹⁵ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocycus bilden, der gegebenenfalls noch ein

60 weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder eine Gruppe der Formel -NH- enthalten kann,

L für einen Rest der Formel

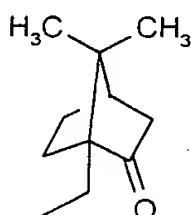
DE 197 40 785 A 1



steht,

wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt.

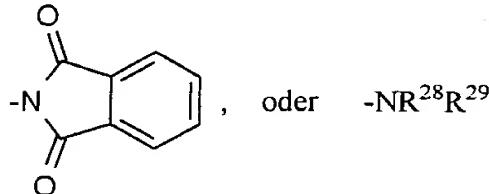
wobei die Anbindung der Reste an G linksständig erfolgt, und worin R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} und R^{24} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1 - C_4)-Alkyl bedeuten, für Phenyl steht, das gegebenenfalls mit Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino, oder (C_1 - C_6)-Alkyl substituiert ist, R^2 für den Rest der Formel.



oder Morphin steht,
oder

für Perfluoralkyl mit bis zu 12 Fluoratomen steht, oder für (C_2-C_{12}) -Alkyl oder (C_2-C_{12}) -Alkinyl steht; die ge-

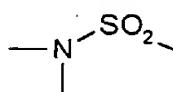
für (C₁-C₁₂)-Alkyl oder (C₂-C₁₂)-Alkinyl steht; die gegebenenfalls mit Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido oder durch einen Rest der Formel



substituiert sind,

worin R²⁸ und R²⁹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, und/oder gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclo-
lus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind, die ihrerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder durch eine Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹ substituiert sein können.

woin R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeuten, L und R² gemeinsam für einen Rest der Formel



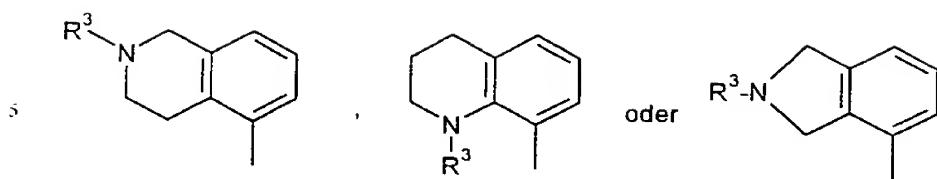
stehen,

und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I).

worin

R^1 für Naphth-1-yl, gegebenenfalls substituiert durch (C_1 - C_6)-Alkyl substituiert mit Hydroxy, (C_1 - C_6)-Acylamino, Amino oder (C_1 - C_6)-Alkoxy, Indan-4-yl, substituiert durch Hydroxy(C_1 - C_6)-Alkyl, für einen Rest der Formel



steht,

10 worin

R^3 (C_1 - C_6)-Alkyl ist,

E und A für eine Bindung stehen,

D für ein Sauerstoffatom stehen,

G für 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen oder 2,5-Pyridylen steht, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

15 L für einen Rest der Formel $-NH-SO_2-$, oder $-O-SO_2-$ steht und

R^2 für (C_1 - C_6)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl, durch einen Rest der Formel $-O-CH_2-CF_3$ oder durch Phenyl oder durch Pyridyl substituiert ist, die ihrerseits durch Brom oder Chlor substituiert sein können, und deren Salze.

Insbesondere seien folgende ganz besonders bevorzugte Verbindungen genannt:

20

25

30

35

40

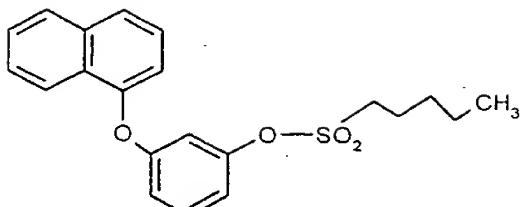
45

50

55

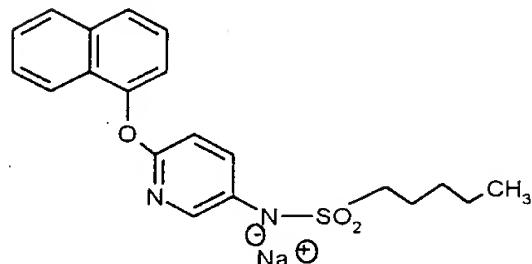
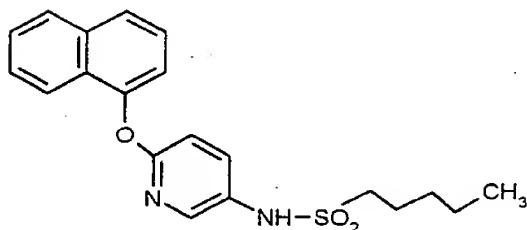
60

65



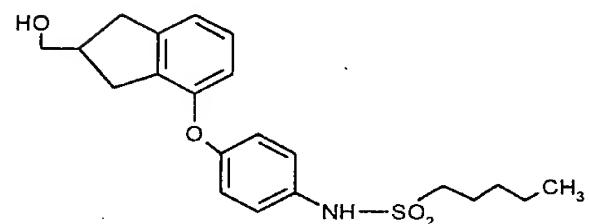
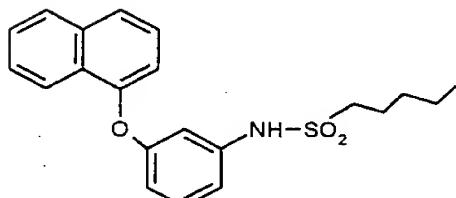
5

10



15

20

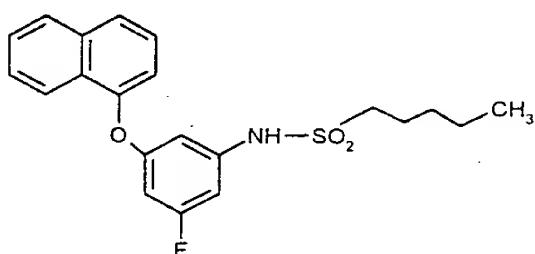
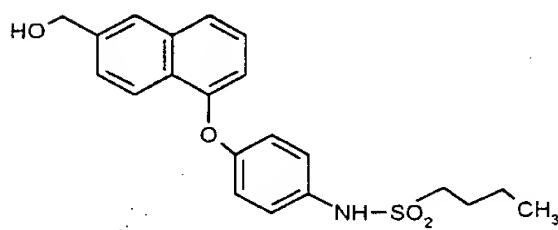


25

30

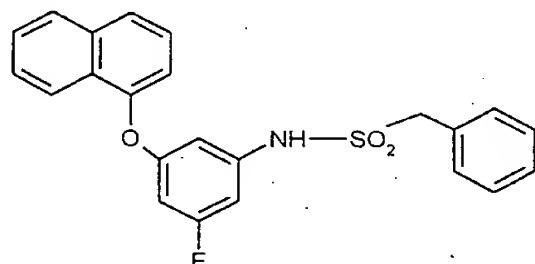
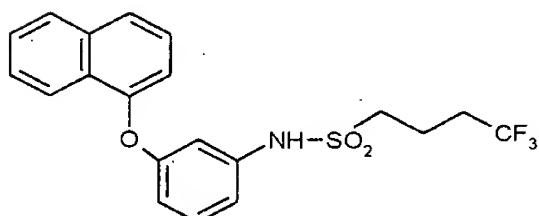
Racemat und Enantiomere

35



40

45

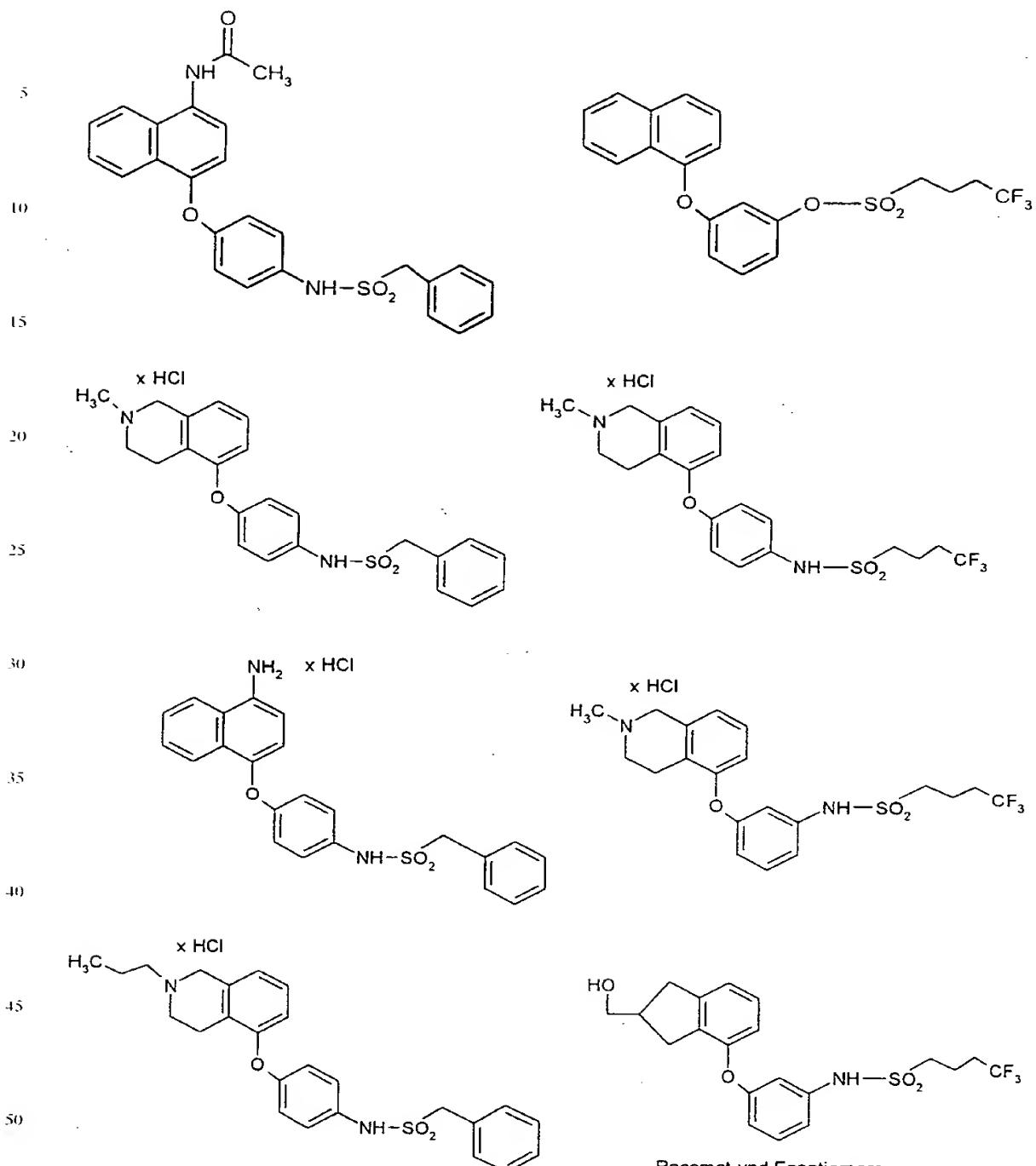


50

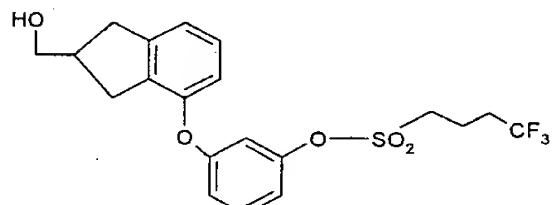
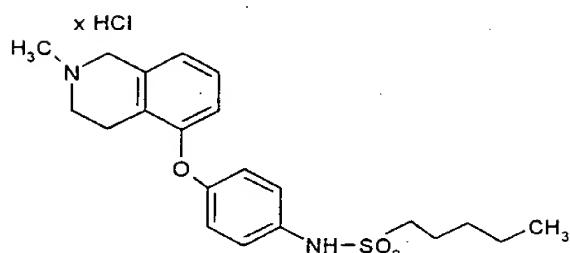
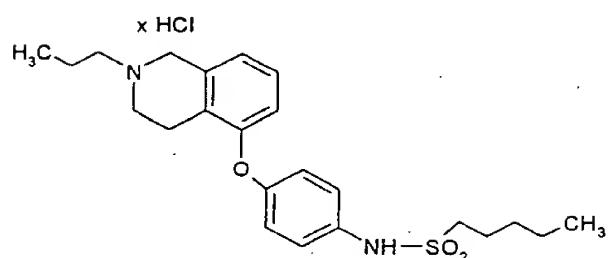
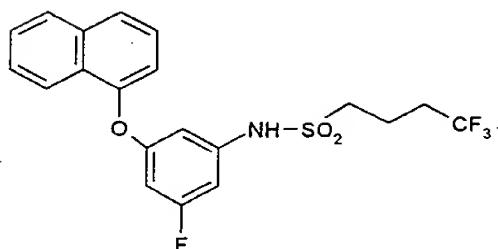
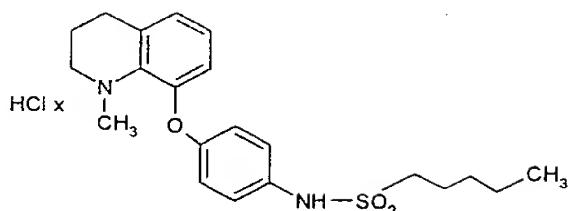
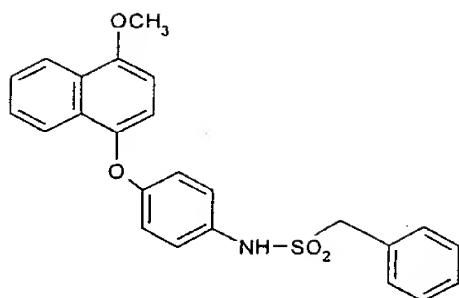
55

60

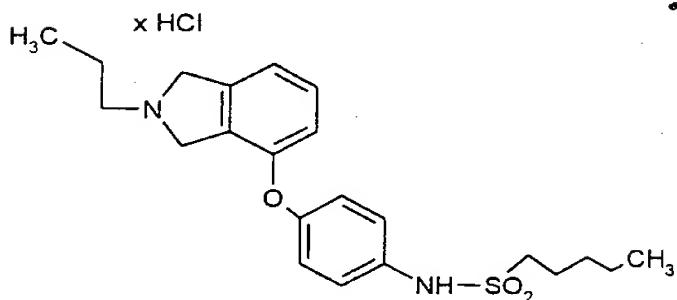
65



Racemat und Enantiomere



Racemat und Enantiomere



•

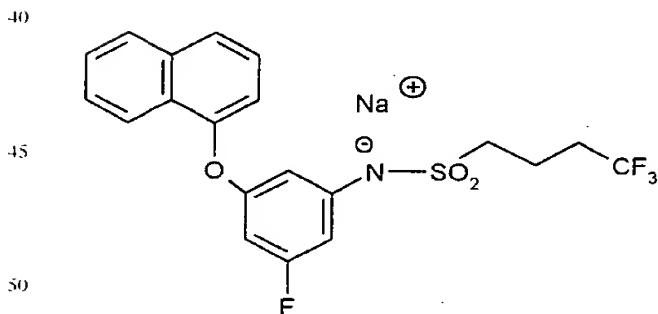
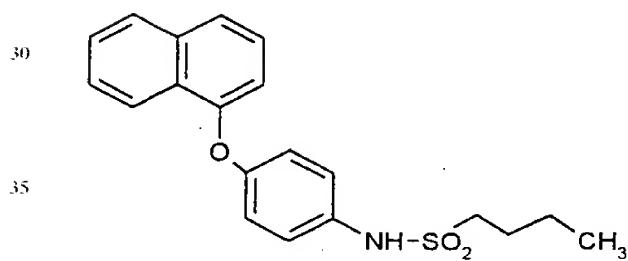
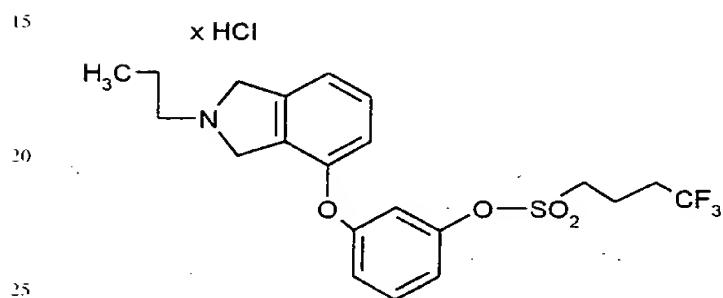
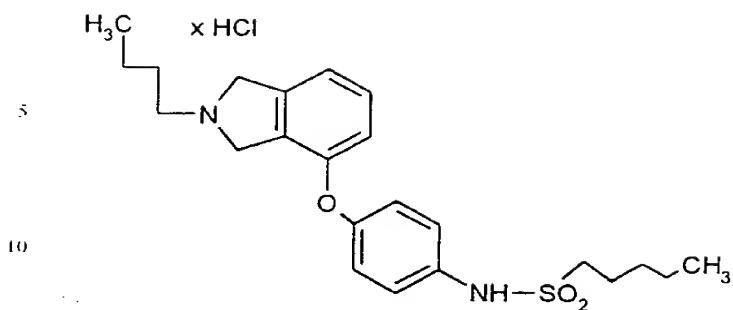
•

•

•

•

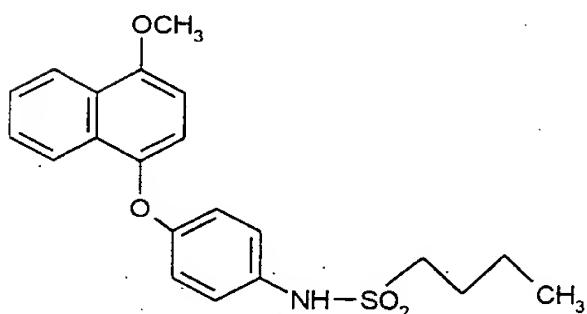
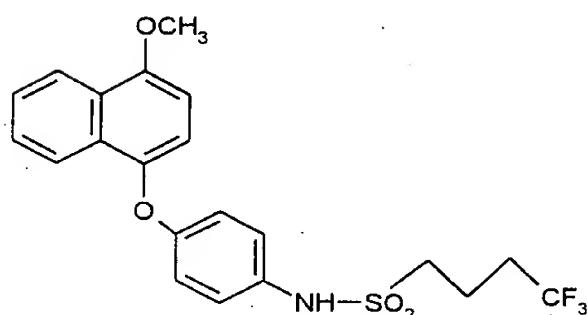
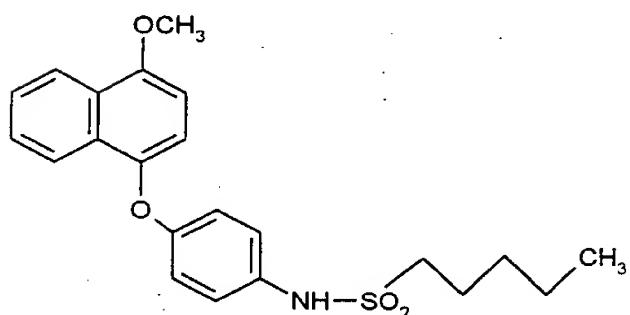
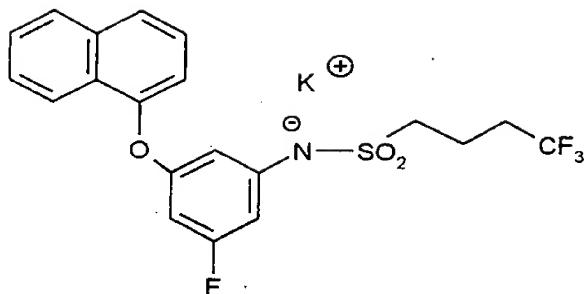
•



55

60

65



55 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

60 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

65 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethyldiamin oder 2-Phenylethylamin.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch Ammoniumverbindungen, die durch Überführung der freien Amine mittels Alkylierung hergestellt werden können.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im allgemeinen die folgende Bedeutung:

C_1-C_{12} -Alkyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl genannt.

Bevorzugt ist (C_1-C_8) -Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, z. B. Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl.

C_2-C_{12} -Alkenyl stehen im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 6 und 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Bevorzugt ist der Niederalkylrest mit 2 bis 4 und 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung. Besonders bevorzugt ist ein Alkenylrest mit 2 bis 3 und 2 bis 8 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl und Isooctenyl genannt.

(C_2-C_{12}) -Alkinyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Bevorzugt ist der Niederalkylrest mit 2 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung. Besonders bevorzugt ist ein Alkinylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung. Beispielsweise seien Acetylen, 2-Butin, 2-Pentin und 2-Hexin genannt.

(C_1-C_6) -Acyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die über eine Carbonylgruppe gebunden sind. Bevorzugt sind Alkylreste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen. Ganz besonders bevorzugt sind beispielsweise Alkylreste mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

(C_1-C_6) -Alkoxy steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist Niederalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt.

(C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel



dargestellt werden.

Alkyl steht hierbei für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt wird Niederalkoxycarbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxycarbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

(C_3-C_8) -Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

Cyclo(C_1-C_7)-Acyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für Cyclopropylcarbonyl, Cyclobutylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl oder Cyclohexylcarbonyl.

(C_6-C_{10}) steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

(C_1-C_6) -Perfluoralkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 3 bis 13 Fluoratomen. Bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 3 bis 9 Fluoratomen.

(C_1-C_6) -partiell fluoriertes Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 3 bis 5 Fluoratomen. Bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 3 Fluoratomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, der durch Trifluormethyl substituiert ist.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Aromatische gesättigte und ungesättigte Heterocyclen stehen im Rahmen der Erfindung in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten im allgemeinen für einen 5- bis 7-gliedrigen oder 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten und der gegebenenfalls auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Pyrimidyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholin oder Piperidyl.

Bevorzugt sind Pyridyl, Furyl, Morpholin, Piperidyl und Piperazinyl.

Abgangsgruppen im Sinne der Erfindung sind Gruppen, die in einer nukleophilen Substitution durch ein Nukleophil ersetzt werden können (Streitwieser, A., Jr.; Heathcock, C.H. Organische Chemie, Verlag Chemie, 1980, S. 169ff.). Bevorzugte Abgangsgruppen sind Halogenide und Sulfonsäureester/-anhydride. Eine besonders bevorzugte Abgangsgruppe ist Chlorid.

(C_3-C_6) -Keton steht im Rahmen der Erfindung für ein gesättigtes oder ungesättigtes Keton mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Aceton, Butanon, But-1-en-3-on, But-1-in-3-on, Pentan-3-on, Pentan-2-on, Pent-1-en-3-on, Pent-1-in-3-on, Penta-1,4-dien-3-on, 3-Methylbutan-2-on, Cyclopropylmethylketon, Cyclopentanone, Hexan-2-on, Hexan-3-on, Cyclohexanon, 2-Methylcyclopentanon, 2-Ethylcyclobutanon.

(C_1-C_6) -Aldehyd steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten oder ungesättigten Aldehyd mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Butyraldehyd, Isobutyraldehyd.

DE 197 40 785 A 1

hyd, Cyclopropylcarbaldehyd, But-2-enal, But-2-inal, Pentanal, Isopentanal, Pivaldehyd, Cyclobutylcarbaldehyd, 2-Methylcyclopropylcarbaldehyd, Pent-2-enal, Pent-4-enal, Hexanal, 2-Cyclobutylacetalddehyd.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomere einheitlichen Bestandteile trennen. 5

Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

10

$R^1\text{-A-D-E-G-M-H}$ (II)

in welcher

R^1 , A, D, E und G die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und

M für Sauerstoff oder $-\text{N}(R^{32})-$ steht und

R^{32} Wasserstoff oder ($C_1\text{-}C_4$)-Alkyl ist,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

15

$R^{33}\text{-Q-R}^2$ (III)

20

in welcher

R^2 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

R^{33} für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Iod steht,

Q für einen Rest der Formel $-\text{SO}_2\text{-}$, $-\text{SO}\text{-}$, $-\text{CO}\text{-}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{27})\text{-}$ oder eine Einfachbindung steht, worin

R^{27} die oben angegebene Bedeutung hat,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

25

$R^1\text{-A-D-E-G-M-Q-R}^2$ (Ia)

30

in welcher

R^1 , A, D, E, G, M, Q und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden

oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

35

zunächst mit Chlorsulfonsäuretrialkylsilylester, vorzugsweise Chlorsulfonsäuretrimethylsilylester, umgesetzt werden, mit einer Säure versetzt werden und dann mit einem Chlorierungsmittel, vorzugsweise Phosphorpentachlorid, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)

$R^1\text{-A-D-E-G-M-SO}_2\text{-Cl}$ (IV)

40

in welcher

R^1 , A, D, E, G und M die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

45

H-T-R^2 (V)

48

in welcher

R^2 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und

T für Sauerstoff oder Stickstoff steht,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)

50

$R^1\text{-A-D-E-G-M-SO}_2\text{-T-R}^2$ (Ib)

55

in welcher

R^1 , A, D, E, G, M, T und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln in Anwesenheit von $\text{BzI-NEt}_3^+\text{Cl}^-$ und einer Base, umgesetzt werden

oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

60

$R^1\text{-A-D'-H}$ (VI)

65

in welcher

R^1 und A die oben angegebene Bedeutung haben und

D' für Sauerstoff, Schwefel oder $-\text{N}(R^9)-$ steht und

R^9 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

65

$$R^{34}-E-G-SO_3-NH-R^2 \quad (VII)$$

in welcher

E, G und R² die oben angegebene Bedeutung haben und

5 R³⁴ für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom steht, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic)

$$R^1-A-D'-E-G-SO_2-NH-R^2 \quad (Ie)$$

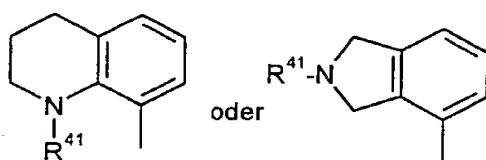
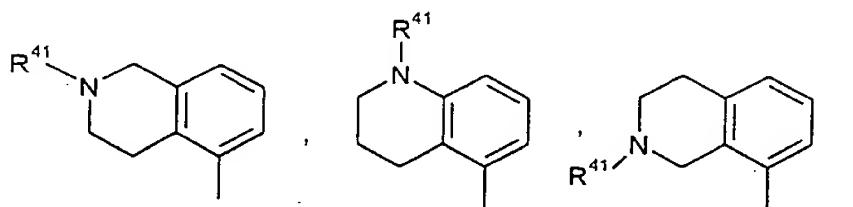
10 in welcher
R¹, A, D', E, G und R² die oben angegebene Bedeutung haben,
umgesetzt werden,
oder
[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (Id)

15 R^{37} -A-D-E-G-L-R² (Id)

in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben und

29 R^{37} für einen Rest der Formel



steht, worin

40 R⁴¹ für (C₁-C₆)-Alkyl steht.

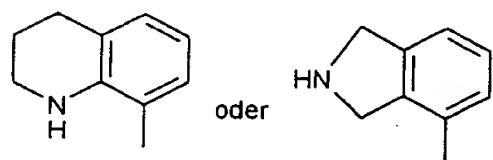
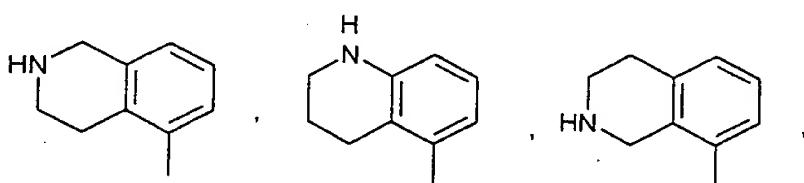
mit Chlorameisensäureester, vorzugsweise Chlorameisensäure-1-(1-chlor)ethylester oder Chlorameisensäuremethylester, und anschließend mit Alkoholen, bevorzugt Methanol, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

45 R³⁸-A-D-E-G-L-R² (Ie)

in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben und

R³⁸ für einen Rest der Formel



65

steht.
nicht

[E] Verbindungen der allgemeinen Formel (Se)

DE 197 40 785 A 1

mit (C_1 - C_6)-Ketonen oder (C_1 - C_6)-Aldehyden in Gegenwart eines Reduktionsmittels, vorzugsweise Natriumcyanoborhydrid, gegebenenfalls in der Gegenwart einer Säure zu Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

R^{39} -A-D-E-G-L-R² (II)

in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben und R³⁹ für (C_3 - C_6)-Alkenyl oder (C_1 - C_6)-Alkyl steht,

umgesetzt werden

oder

[F] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

R^{35} -R³ (VIII)

in welcher

R³ die in Anspruch 1 genannte Bedeutung hat,

R³⁵ für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen steht,

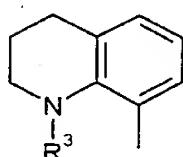
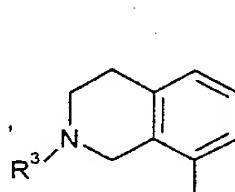
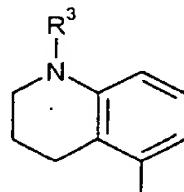
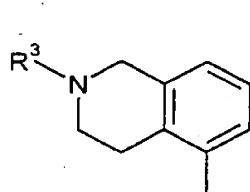
in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ig)

R^{40} -A-D-E-G-L-R² (Ig)

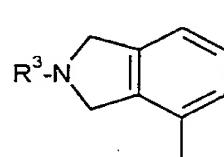
in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben und

R⁴⁰ für einen Rest der Formel



oder

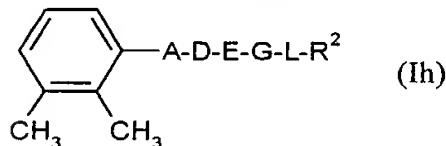


steht, worin

R³ die oben angegebene Bedeutung hat,

oder

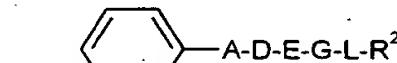
[G] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ih)



in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

durch radikalische Bromierung, beispielsweise mit N-Bromsuccinimid, in einem inerten Lösungsmittel in Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



(II)



in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben, übergeführt werden,

und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formeln (IX) oder (X)

$CH_2(CO_2R^{42})_2$ (IX)

H₂N-R³ (X)

in welchen

5 R⁴² für (C₁-C₆)-Alkyl steht und
 R³ die oben angegebene Bedeutung hat,
 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ij)

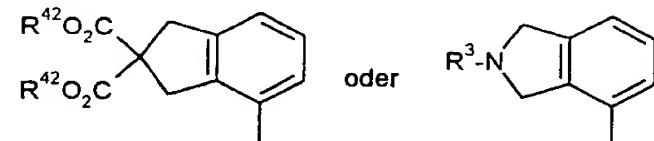
R⁴³-A-D-E-G-L-R² (Ij)

10

in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben genannte Bedeutung haben und
 R⁴³ für

15



20

steht,

worin

R⁴² und R³ die oben genannte Bedeutung haben,
 umgesetzt werden,

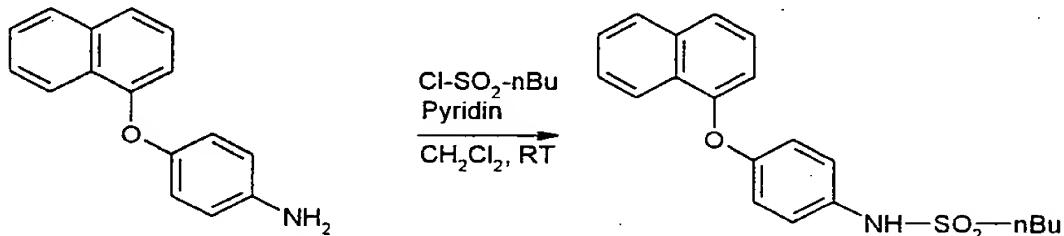
25

und gegebenenfalls die oben aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden eingeführt und derivatisiert werden,
 und im Fall D ist =-SO- oder =-SO₂- ausgehend von den entsprechenden Thioethern (D = S) eine Oxidation nach üblichen
 Methoden durchgeführt wird,
 und im Fall der Ammoniumverbindungen ausgehend von den entsprechenden Aminen eine Alkylierung durchgeführt
 wird.

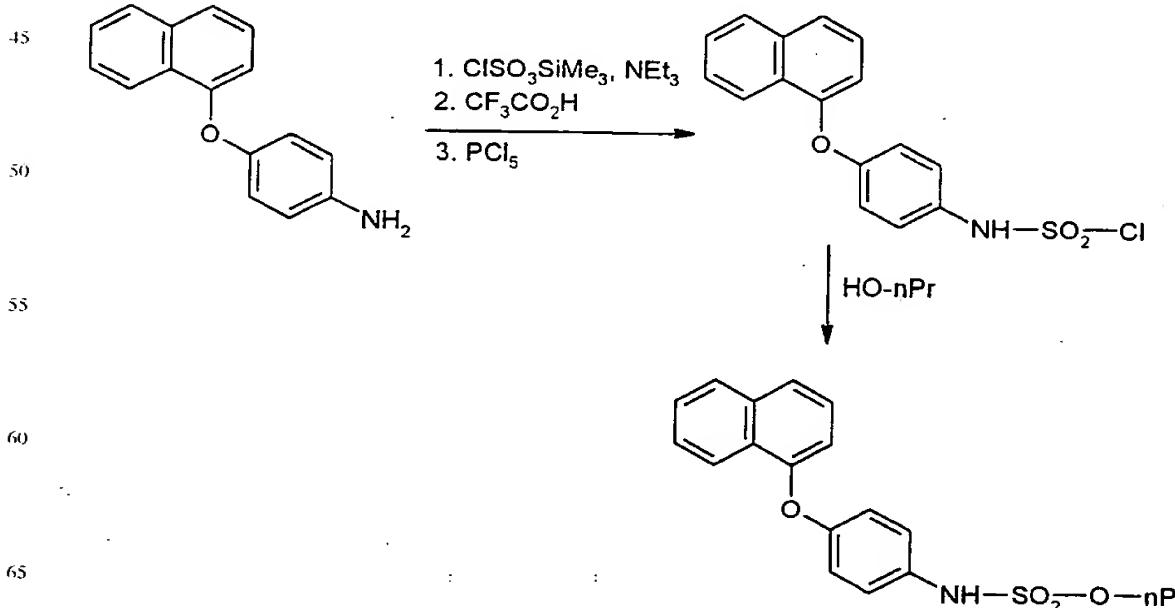
30

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]



[B]



DE 197 40 785 A 1

oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dichlormethan.

Als Basen eignen sich im allgemeinen Alkalihydride oder -alkoholate, wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat, oder cyclische Amine, wie beispielsweise Piperidin, Pyridin, Dimethylaminopyridin oder C₁-C₄-Alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin. Bevorzugt sind Triethylamin, Natriumhydrid, Pyridin und/oder Dimethylaminopyridin.

Als Basen eignen sich außerdem üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliumethanolat oder Kalium-tert.butanolat. Besonders bevorzugt sind Kaliumcarbonat und Natriumhydroxid.

In einer Variante wird die Umsetzung in Pyridin, dem eine katalytische Menge DMAP zugesetzt wird, durchgeführt. Gegebenenfalls kann noch Toluol zugefügt werden.

Die Verfahren werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, die Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

R¹-A-D-E-G-M-H (II)

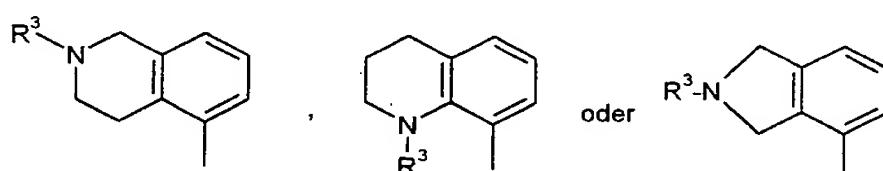
in welcher

R¹, A, D, E, G und M die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (II),

in welcher

25 R¹ für Naphth-1-yl, gegebenenfalls substituiert durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert mit Hydroxy, (C₁-C₆)-Acylamino, Amino oder (C₁-C₆)-Alkoxy, Indan-4-yl, substituiert durch Hydroxy(C₁-C₆)-Alkyl, für einen Rest der Formel



35 steht,

worin

R³ (C₁-C₆)-Alkyl ist,

E und A für eine Bindung stehen,

40 D für ein Sauerstoffatom stehen,

G für 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen oder 2,5-Pyridylen steht, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

L für einen Rest der Formel -NH-SO₂-, oder -O-SO₂- steht,

R² für (C₁-C₆)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl, durch einen Rest der Formel -O-CH₂-CF₃ oder durch Phenyl oder durch Pyridyl substituiert ist, die ihrerseits durch Brom oder Chlor substituiert sein können, und

45 M für Sauerstoff oder -N(R³²)- steht,

worin R³² Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl ist.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) können beispielsweise hergestellt werden, indem man [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

50 R¹-A-D'-H (VI)

in welcher

R¹, A und D' die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)

55 R⁴⁴-E-G-NO₂ (XI)

in welcher

E und G die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und

60 R⁴⁴ eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, ist,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden und anschließend mit üblichen Reduktionsmitteln, vorzugsweise H₂/Pd/C in einem inerten Lösemittel oder mit Hydrazinhydrat, Pd/C, gegebenenfalls unter gleichzeitiger Hydrogenierung von (C-C)-Mehrfachbindungen, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa)

65 R¹-A-D'-E-G-NH₂ (IIa)

in welcher

R¹, A, D', E und G die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden,

DE 197 40 785 A 1

oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IIb)

$R^1-A-D-E-G-NH_2$ (IIb)

in welcher

R^1 , A, D, E und G die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einem Nitrosierungsmittel, bevorzugt einer wässrigen Lösung von Schwefelsäure und Natriumnitrit und anschließender Erwärmung, bevorzugt auf 60 bis 100°C, in Verbindungen der allgemeinen Formel (IIc)

$R^1-A-D-E-G-OH$ (IIc)

in welcher

R^1 , A, D, E und G die oben genannte Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)

R^1-R^{36} (XII)

in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und

R^{36} für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Brom, steht, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)

$HO-G-O-R^{45}$ (XIII)

in welcher

G die oben angegebene Bedeutung hat und

R^{45} für (C_1-C_6)-Alkyl, bevorzugt Methyl, steht,

in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt Dimethylformamid oder Pyridin, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, bevorzugt Kaliumcarbonat, und gegebenenfalls in Anwesenheit von Kupfer (I/II)-Salzen, bevorzugt Kupfer (II)-Oxid oder Kupfer (I)-Iodid, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 200°C, bevorzugt 80 bis 150°C und Normaldruck zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ik)

$R^1-O-G-O-R^{45}$ (Ik)

in welcher

R^1 , G und R^{45} die oben genannte Bedeutung haben,

umgesetzt wird und anschließend in Gegenwart einer Säure, bevorzugt Bromwasserstoffsäure, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IId)

$R^1-O-G-OH$ (IId)

reagiert werden

oder

[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

$R^1-A-D'-H$ (VI)

in welcher

R^1 , A und D' die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)

$R^{46}-E-G'-R^{47}$ (XIV)

in welcher

R^{46} die für R^{36} angegebene Bedeutung hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

E die oben genannte Bedeutung hat,

G' für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocycelus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe Schwefel, Stickstoff und/oder Sauerstoff steht, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen, oder verschiedenen Substituenten wie im Anspruch 1 für G definiert substituiert sein kann und

R^{47} für Halogen, bevorzugt für Chlor oder Brom, steht,

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (XV)

$R^1-A-D'-E-G'-R^{47}$ (XV)

5

10

15

25

30

35

40

45

55

60

65

in welcher

R¹, A, D', E, G' und R⁴⁷ die oben genannte Bedeutung haben.

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt wird und anschließend mit Kaliumamid in flüssigem Ammoniak in die entsprechenden freien Amine der allgemeinen Formel (Ie)

5

R¹-A-D'-E-G'-NH₂ (Ie)

in welcher

R¹, A, D', E und G' die oben genannte Bedeutung haben.

10 transformiert wird.

In DOS 1 942 264 wird die Herstellung von fluorierten Alkansulfonsäurechloriden beschrieben, in US 5 149 357 u. a. die Herstellung eines 4,4,4-Trifluorbutansulfonsäureamids, ohne jedoch die Herstellung des entsprechenden Sulfonsäurechlorids zu offenbaren.

Die fluorierten Sulfonsäurechloride wurden analog DOS 19 42 264 hergestellt.

15 Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)

R⁴⁸-SO₂-(CH₂)_h-U-(CH₂)_i-CR⁴⁹R⁵⁰-CF₂-R⁵¹ (XV)

worin

20 R⁴⁸ eine Abgangsgruppe ist.

U Sauerstoff oder eine Einfachbindung ist.

R⁴⁹ und R⁵⁰ gleich oder verschieden sind und H, F, Cl oder CF₃ bedeuten.

R⁵¹ H, F, Cl oder Br ist.

h eine Zahl 1 oder 2 ist und

25 i eine Zahl 0 oder 1 ist.

mit Ausnahme der Verbindungen, worin

U eine Einfachbindung ist.

R⁴⁹ und R⁵⁰ gleich sind und H oder F bedeuten und

R⁵¹ F bedeutet.

30 und mit Ausnahme der Verbindungen, worin

U Sauerstoff ist.

R⁴⁹ oder R⁵⁰ Cl bedeuten und

i 0 bedeutet.

Außerdem betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVI) und (XVII)

35

R⁴⁸-SO₂-CH₂-CH₂-CH₂-CF₃ (XVI)

oder

40 R⁴⁸-SO₂-CH₂-CH₂-CH₂-CF₂-CF₃ (XVII)

•

worin

R⁴⁸ eine Abgangsgruppe ist.

Bevorzugt sind Verbindungen, worin R⁴⁸ Chlor ist.

45 Als Lösemittel eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfaktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dichlormethan.

50 Als Basen eignen sich im allgemeine Alkalihydride oder -alkoholate, wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat, oder cyclische Amine, wie beispielsweise Piperidin, Pyridin, Dimethylaminopyridin oder C₁-C₄-Alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin. Bevorzugt sind Natriumhydrid, Pyridin und/oder Dimethylaminopyridin.

Als Basen eignen sich außerdem die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder

55 Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butanolat. Besonders bevorzugt sind Kaliumcarbonat und Natriumhydroxid.

Die Basen werden in einer Menge von 1–20 Äquivalenten, bevorzugt von 2 bis 10 Äquivalenten, jeweils bezogen auf

60 1 Äquivalent der Verbindungen der allgemeinen Formeln (X) und (XII) eingesetzt.

Die Verfahren werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, die Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Verfahren werden im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 200°C, bevorzugt von Raumtemperatur bis 140°C durchgeführt.

65 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III), (V), (VIII), (IX), (X) und (XII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Alkylierung zur Herstellung der Ammoniumverbindungen erfolgt im allgemeinen mit Alkylierungsmitteln wie beispielsweise Alkyhalogenide, Sulfonsäureester oder substituierte oder unsubstituierte Dialkyl- oder Diarylsulfonate,

vorzugsweise mit Methyljodid oder Dimethylsulfat.

Die Alkylierung erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösungsmitteln, vorzugsweise in Dimethylformamid in einem Temperaturbereich von 0°C bis +70°C, vorzugsweise von 0°C bis +30°C und Normaldruck.

Überraschenderweise zeigen die neuen Arylsulfonamide und ihre Analoga ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspktrum.

Sie zeichnen sich als hochwirksame Agonisten des CB1-Rezeptors und teilweise des CB2-Rezeptors aus. Sie können allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden zur Behandlung und/oder Prävention von neuronalen Schädigungen unterschiedlicher Ursache wie beispielsweise durch ischämischen, thromb- und/oder thromboembolischen, und hämorrhagischen Schlaganfall, Zuständen nach direkten und indirekten Verletzungen im Bereich des Gehirnes und des Schädels. Ferner zur Behandlung und/oder Prävention von cerebralen Ischämien nach sämtlichen operativen Eingriffen am Gehirn oder peripheren Organen bzw. Körperteilen und damit einhergehenden oder vorausgehenden Zuständen krankhafter bzw. allergischer Natur, die primär und/oder sekundär zu einer neuronalen Schädigung führen können. Gleichfalls eignen sich die erfundungsgemäßen Verbindungen auch zur Therapie von primären und/oder sekundären krankhaften Zuständen des Gehirnes, beispielsweise während oder nach cerebralen Vasospasmen, Hypoxie und/oder Anoxie nicht vorher genannter Genese, perinataler Asphyxie, Autoimmunerkrankungen, Stoffwechsel- und Organerkrankungen, die mit einer Schädigung des Gehirnes einhergehen können sowie Schädigungen des Gehirnes infolge primärer Gehirnerkrankungen beispielsweise Krampfleiden und arterio- und/oder arteriosklerotischer Veränderungen. Zur Behandlung chronischer oder psychiatrischer Leiden wie beispielsweise Depression neurodegenerativer Erkrankungen wie beispielsweise Alzheimersche, Parkinsonsche oder Huntingtonsche Erkrankung, Multiple Sklerose, amyotrophische laterale Sklerose, Neurodegeneration durch akute und/oder chronische virale oder bakterielle Infektionen und Multiinfarktdemenz.

Darüber hinaus können sie in Arzneimitteln eingesetzt werden zur Behandlung von Schmerzzuständen, Emesis, Übelkeit, Glaukom, Asthma, Anorexie, Konvulsionen, Rheuma, Sedation und Bewegungsstörungen.

Die erfundungsgemäßen Substanzen eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen, die durch bakterielle und/oder virale Infektion verursacht werden, die auf direkte und/oder indirekte Veränderungen des Immunsystems bzw. auf Fehlsteuerungen unter Mitwirkung des Immunsystems beruhen, wie z. B. bei lokalen oder systemischen Autoimmunerkrankungen (z. B. Lupus erythematoses in allen seinen Varianten), entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen der Gelenke (z. B. primär chronische Polyarthritis, traumatisch bedingten Entzündungen), entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen des Knochen- und Muskelapparates, entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten krankhaften Prozessen der inneren Organe (z. B. Morbus Crohn, Glomerulonephritis) und der äußeren Organe (z. B. allergische Reaktionen durch aerogene Aufnahme von Antigenen) und des zentralen Nervensystems (z. B. Multiple Sklerose, Morbus Alzheimer, psychiatrische Erkrankungen) sowie der Sinnesorgane, primären und/oder sekundären und/oder autoimmunologischen Erkrankungen des blutbildenden Systems und des Immunsystems (z. B. Abstoßungsreaktionen, AIDS) selbst, sowie bei Hauterkrankungen entzündlicher und/oder immunologischer Genese bei Mensch und Tier. Ferner wirken diese Substanzen bei den indirekten Symptomen dieser Erkrankungen wie z. B. Schmerz.

Bevorzugt ist ihre Verwendung zur Behandlung von cerebralen Ischämien und Schädel/Hirn-Trauma.

CB1-Luciferase Reporteren Test

Klonierung des Ratten Cannabinoid Rezeptors CB1

Gesamt-RNA aus Ratten-Hirn (das Gewebe wurde frisch getöteten Tieren entnommen und in flüssigem Stickstoff schockgefroren) wurde durch saure Guanidinium-Thiocyanat/Phenol/Chloroform-Extraktion (J. Biol. Chem. 1979, 18, 5294) isoliert und mittels reverser Transkriptase und Randomi-Primern (jeweils von Invitrogen) in cDNA überführt. Die Polymerase Ketten Reaktion (PCR, Bedingungen: 4 min 94°C, 1x; 1 min 94°C; 2 min 53°C; 1 min 72°C, 50 Zyklen; 1 min 94°C, 2 min 53°C, 4 min 72°C, 1x) wurden in einem Perkin Elmer Thermocycler mit dem Enzym Taq Polymerase (Perkin Elmer) durchgeführt; die eingesetzten Oligonukleotid-Primer (Basen 99 bis 122: 5'→3', "down"; 1556-1575 : 3'→5', "up") waren von der publizierten Sequenz des Ratten Cannabinoid-Rezeptors (Nature 1990, 346, 561) abgeleitet und wurden auf einem DNA Synthesizer, Modell 1380 der Fa. Applied Biosystems, synthetisiert. Ein Teil der PCR-Reaktion wurde in einem 1%igen Agarose-Gel in 1x TBE-Puffer aufgetrennt und anschließend mit Ethidium-Bromid angefärbt, wobei nur eine Bande mit der erwarteten Länge sichtbar war (etwa 1.5 kb). Dieses PCR-Produkt wurde in den TA-Cloning Vektor (Invitrogen) subkloniert und die Nukleotid-Sequenz des Inserts mit T7DNA Polymerase (Sequenase, USA/Amersham) durch die Dideoxynukleotid-Kettenabbruch-Reaktion bestimmt. Das Insert besitzt eine Länge von 1477 Basenpaaren und enthält ein offenes Leseraster von 1419 Basenpaaren was einem Protein von 473 Aminosäuren entspricht. Die Anzahl der Basenpaare, die Position des offenen Leserasters und die Anzahl der Aminosäuren stimmen mit der publizierten Sequenz überein. Computer-Analysen wurden mit Hilfe der GCG Software Suite (Genetic Computer Group) durchgeführt. Das cDNA Insert wurde nach Partialverdauung mit HindIII und NotI (Biolabs) in den Expressionsvektor pRC/CMV (Invitrogen) subkloniert. Dieses Konstrukt (Plasmid CMV-RH) wurde für Transfektions-Experimente eingesetzt.

2. Stabile Transfektion der CHOLue9 Reporter Zellen

CHOLue9 Zellen wurden in 50% Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium/50% F-12 (DMEM/F12) gezüchtet, das 10% foetales Kälberserum (FCS) enthielt. Transfektionen wurden in 6-well Platten angesetzt. 7.5 µg Qiagen-gereinigte CMV-RH Plasmid DNA wurde pro 105 Zellen mit dem DOTAP Transfektions System zugegeben, entsprechend dem Versuchsprotokoll des Herstellers (Boehringer Mannheim). Transfizierte Zellen wurden mit 1 mg/ml G418 selektiert und Einzelklone wurden durch Limiting Dilution auf 96-well Platten erhalten. Zelllinien, die den Cannabinoid-Rezeptor

DE 197 40 785 A 1

exprimieren, wurden nach Inkubation mit dem Cannabinoid-Rezeptor Agonisten, WIN-55,212-2, in Gegenwart von Forskolin an der Hemmung der Reporter-Gen-Expression identifiziert. Mehrere stabil transfizierte und subktonierte Zelllinien wurden mittels RT-PCR, wie unter 1. beschrieben, weiter charakterisiert.

5 3. Test-Optimierung und pharmakologische Charakterisierung der CHOCB1 Reporter-Zelllinie

Der Luciferase-Test wurde mit dem Ziel hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit, geringer Varianz und guter Eignung für die Durchführung auf dem Robotersystem optimiert durch Variation mehrerer Testparameter, wie z. B. Zell-dichte, Dauer der Anzuchtphase und der Testinkubation, Forskolin-Konzentration, Medium-Zusammensetzung. Zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zum Roboter-gestützten Substanz-Screening wurde das folgende Testprotokoll verwendet: Die Stammkulturen wurden in 50% Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium / 50% F-12 (DMEM/F12) mit 10% FCS bei 37°C unter 10% CO₂ gezüchtet und jeweils nach 2 bis 3 Tagen 1 : 10 gesplittet. Testkulturen wurden mit 5000 Zellen pro Napf in 96-well Platten ausgesät und 70 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wurden die Kulturen vorsichtig mit Phosphat-gepufferten Saline gewaschen und mit serumfreiem Ultra-CHO Medium (Bio-Whittaker) rekonstituiert. Die in DMSO gelösten Substanzen wurden 1 x in Medium verdünnt und zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0,5%). 20 Minuten später wurde Forskolin zugegeben und die Kulturen anschließend 3 Stunden im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Überstände entfernt und die Zellen durch Zugabe von 25 µl Lysereagens (25 nM Trisphosphat, pH 7,8 mit 2 mM DTT, 10% Glycerin, 3% TritonX100) lysiert. Direkt danach wurde Luciferase Substrat Lösung (2,5 nM ATP, 0,5 nM Luciferin, 0,1 nM Coenzym A, 10 nM Tricin, 1,35 mM MgSO₄, 15 mM DTT, pH 7,8) zugegeben, kurz geschüttelt, und die Luciferase-Aktivität mit einem Hamamatsu Kamera-System gemessen.

Zur Inaktivierung von Gi-Proteinen wurden die Testkulturen vor dem Test für 16 Stunden mit 5 ng/ml (Endkonz.) Pertussis Toxin behandelt.

Die IC₅₀-Werte wurden mit dem Programm GraphPadPrism berechnet (Hill-Gleichung, speziell: one-site competition).

Aktivität im Ratten CB1-Rezeptor-Luciferase Rezeptoren Test

30 Beispiel	IC ₅₀ (nmol/l)
1	15
33	10
51	0,9
65	13
99	2,9

45 hCB2-Luciferase Reporteren Test

CHOIuc9 Zellen wurden mit dem humanen CB2-Rezeptor stabil transfiziert. Transfektion, Klonselektion und Testentwicklung wurden analog zu den Arbeiten mit dem Ratten CB1-Rezeptor durchgeführt. Das folgende Testprotokoll wurde zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zur Substanz-Testung verwendet:

Die Stammkulturen wurden in 50% Dulbecco's modifizierten Eagle Medium/50% F-12 (DMEM/F12) mit 10% FCS bei 37°C unter 10% CO₂ gezüchtet und jeweils nach 2 bis 3 Tagen 1 : 10 gesplittet. Testkulturen wurden mit 5000 Zellen pro Napf in 96-well-Platten in DMEM/F12 Medium mit 5% FCS ausgesät und 70 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wurde das Medium von den Kulturen entfernt und durch serumfreies Ultra-CHO Medium (Bio-Whittaker) ersetzt. Die in DMSO gelösten Substanzen (200x Endkonzentration) wurden zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonz. im Testansatz: 0,5%) und 20 min später wurde Forskolin zugegeben. Anschließend wurden die Kulturen 3,5 Stunden im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Überstände entfernt und die Zellen durch Zugabe von 25 µl Lysereagens (25 nM Trisphosphat, pH 7,8 mit 2 mM DTT, 10% Glycerin, 3% Triton X100) lysiert. Direkt anschließend wurden 50 µl Luciferase Substrat Lösung, doppelt konzentriert, (5 nM ATP, 1 nM Luciferin, 0,2 nM Coenzym A, 10 nM Tricin, 1,35 mM MgSO₄, 15 mM DTT, pH 7,8) zugegeben, kurz geschüttelt, und die Luciferase-Aktivität mit einem Photomultiplier-Kamera-Meßsystem (Hamamatsu) bestimmt.

60 Die IC₅₀-Werte wurden mit dem Programm GraphPad Prism™ berechnet (Hill-Gleichung; speziell: one site competition).

Bindungsstudien an Ratten Cortex Membranen

65 Membranprotein wird nach Standardmethoden aus unterschiedlichen Geweben bzw. von Zellen präpariert. Puffer, markierter Ligand, DMSO oder Testsubstanz werden zusammenpipettiert, anschließend werden 100 µg Protein hinzugegeben, die Mischung gut vermischt und 60 min bei 30°C im Wasserbad inkubiert. Nach Ablauf der Inkubationszeit wird die Reaktion durch Zugabe von eiskaltem Inkubationspuffer in jedes Röhrchen gestoppt. Nach Abfiltrieren wird mit

3/4 ml Inkubationspuffer nachgewaschen. Die Filter werden in Minivials überführt, die Radioaktivität wird in einem Flüssigszintillationszähler bestimmt.

Affinität zum CB1-Rezeptor (Ratten Cortex Membranen)

5

Beispiel	K _i (nmol/l)
1	590
33	420
51	41
65	250

10

15

20

25

Nach Dekapitieren einer Ratte wird der Schädel eröffnet, das Gehirn herausgehoben und entlang der Mittelfurche durchschnitten. Der Hippocampus wird freipräpariert, von restlichen Gewebe getrennt, in 350 µM dicke Schnitte geschnitten und für 60 min in Siebgefäßen bei 37°C inkubiert. Gefolgt von Basalwert und Stimulation 1 mit 75 nM KCl (S1) werden die Schnitte mit Testsubstanz inkubiert und dann die Stimulation mit KCl und Testsubstanz (S2) wiederholt. Die Glutamat-Konzentration der zu untersuchenden Proben wird dann über eine enzymatische Reaktion (LDH) und fluorometrischer Messung von NADH gemessen. Anhand einer Eichkurve wird der Glutamatgehalt der Probe bestimmt, und unter Kenntnis des Proteingehaltes kann der Glutamatgehalt/mg Protein errechnet werden. Verglichen wird das Verhältnis S2/S1. Glutamat-Freisetzungsinhibitoren reduzieren dieses Verhältnis konzentrationsabhängig.

Hypothermie

30

1. Agonismus Prüfung

Fünf Minuten nach Bestimmung der Basal-Körpertemperatur via Oesophagus Temperatursonde wird die Prüfsubstanz (i.v.) appliziert. Eine Kontrollgruppe erhält, ebenfalls i.v., nur das Lösungsmittel der Prüfsubstanzen. Die Körpertemperatur wird 7,5, 15, 30 und 60 Minuten nach i.v.-Applikation gemessen. Die Gruppengröße pro Dosis beträgt 5-7 Tiere (Ratten).

35

Ratten Hypothermie – Agonismus Prüfung

40

Beispiel	ED _{1°C} ^{a)} [mg/kg]
1	1,0 ^{b)}
33	0,6 ^{b)}
51	0,1 ^{b)}
65	1,0 ^{b)}
99	0,6 ^{b)}

45

50

55

a) Effektive Dosis für 1°C Körpertemperatur-Reduktion
 b) Die Hypothermie wird durch Applikation des spezifischen CB1-Antagonisten SR 141716A signifikant reduziert (siehe Methode "Antagonismus Prüfung")

60

2. Antagonismus Prüfung

60 Minuten vor Prüfsubstanz Applikation wird der spezifische CB1 Antagonist SR 141716A, der Kontrollgruppe nur das Lösungsmittel (Solutol/0,9% NaCl) intraperitoneal appliziert. Die basale Körpertemperatur wird fünf Minuten vor Applikation von SR 141716A via Oesophagus Temperatursonde gemessen. Das weitere Vorgehen entspricht der Methode "Agonismus Prüfung". Die Gruppengröße pro Dosis beträgt 5-7 Tiere (Ratten).

65

Permanente focale cerebrale Ischämie bei der Ratte (MCA-O)

Unter Isofluran Anästhesie wird die Arteria cerebri media einseitig freipräpariert mittels Elektrokoagulation diese und deren Nebenäste irreversibel verschlossen. Als Folge des Eingriffs entsteht ein cerebraler Infarkt. Während der Operation wird die Körpertemperatur des Tieres auf 37°C gehalten. Nach Wundverschluß und Abklingen der Narkose werden die Tiere wieder in ihren Käfig entlassen. Die Substanzapplikation erfolgt nach unterschiedlichen zeitlichen Schemata und über unterschiedliche Applikationswege (i.v., i.p.) nach der Okklusion. Die Infarktgröße wird nach 7 Tagen bestimmt. Dazu wird das Gehirn entnommen, histologisch aufgearbeitet und mit Hilfe eines computergestützten Auswertesystems das Infarktvolumen bestimmt.

10

Wirksamkeit in dem Modell der permanenten focalen cerebralen Ischämie (MCA-O)

Beispiel	% Reduktion des Infarktvolumens	Dosis
1	35	0,03 mg/kg/h ^{b)}
33	33	0,1 mg/kg ^{a)}
51	24	0,1 mg/kg ^{a)}
65	37 (47)	0,03 mg/kg/h ^{b)} (0,01 mg/kg/h)

30

- a) Substanzgabe als intravenöse Bolusinjektionen jeweils direkt, 2 und 4 Stunden nach der Okklusion
- b) Substanzgabe als intravenöse, kontinuierliche Infusion direkt bis 4 Stunden nach der Okklusion

35

Subdurales Hämatom bei der Ratte (SDH)

Unter Anästhesie wird den Tieren einseitig subdural Eigenblut injiziert. Unter dem Hämatom bildet sich ein Infarkt. Die Substanzapplikation erfolgt nach unterschiedlichen zeitlichen Schemata und über unterschiedliche Applikationswege (i.v., i.p.).

Die Bestimmung der Infarktgröße erfolgt wie beim Modell der Permanenten focalen Ischämie bei der Ratte (MCA-O) beschrieben.

45

50

55

60

65

Beispiel	% Reduktion des Infarktvolumens	Dosis
1	54 (84)	0,1 mg/kg ^{a)} (1,0 mg/kg ^{a)})
33	42	0,1 mg/kg ^{a)}
51	54	0,01 mg/kg/h ^{b)}
65	53 (65)	0,1 mg/kg ^{a)} (0,3 mg/kg/h ^{b)})

a) Substanzgabe als intravenöse Bolusinjektionen jeweils direkt, 2 und 4 Stunden nach der Okklusion
 b) Substanzgabe als intravenöse, kontinuierliche Infusion direkt bis 4 Stunden post-Trauma

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulat, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmasse vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Verwendete Abkürzungen

Me = CH₃
 Et = C₂H₅
 nPr = n-(CH₂)₂CH₃
 nBu = n-(CH₂)₃CH₃
 nPent = n-(CH₂)₄CH₃
 nHex = n-(CH₂)₅CH₃
 nOkt = n-(CH₂)₇CH₃
 PE = Petrolether
 Tol = Toluol
 EE = Essigester
 Et₂O = Diethylether

Lösungsmittel

I. PE : Et₂O 10 : 1
 II. PE : Et₂O 5 : 1
 III. PE : Dichlormethan 5 : 1
 IV. Tol : EE 10 : 1
 V. Cyclohexan : Dichlormethan 5 : 1
 VI. Tol : EE 5 : 1
 VII. Tol : EE 1 : 1

VIII. Tol : EE 5 : 3
 IX. PE : Dichlormethan 1 : 1
 X. Tol : EE 20 : 1
 XI. PE : EE 5 : 1
 5 XII. Tol : EE 8 : 1
 XIII. EE : Aceton 20 : 1
 XIV. PE : EE 10 : 1
 XV. Dichlormethan : Ameisensäure 40 : 1
 XVI. Tol : EE 3 : 1
 10 XVII. Dichlormethan : Et₂O 10 : 1
 XVIII. Tol : EE 1 : 2
 XIX. EE : Aceton 20 : 3
 XX. EE : Aceton 10 : 1
 XXI. Dichlormethan : Ameisensäure 10 : 1
 15 XXII. Tol : EE : Ameisensäure 10 : 1 : 0,05
 XXIII. Dichlormethan : Methanol : konz. NH₃ 10 : 1 : 0,5
 XXIV. Dichlormethan : Ethanol 20 : 1
 XXV. Dichlormethan : Methanol 10 : 1
 XXVI. Dichlormethan : Methanol 5 : 1
 20 XXVII. Tol : EE 2 : 1
 XXVIII. Hexan : EE 4 : 1
 XXIX. Tol : EE 15 : 1
 XXX. Toluol
 XXXI. Toluol : EE 30 : 1
 25 XXXII. Dichlormethan : Methanol 19 : 1
 XXXIII. Dichlormethan : Methanol 9 : 1
 XXXIV. Dichlormethan : Methanol 4 : 1
 XXXV. Essigester
 XXXVI. Cyclohexan : Essigester 3 : 1
 30 XXXVII. Cyclohexan : Essigester : Methanol 10 : 2 : 1
 XXXVIII. n-Hexan : Essigester 2 : 1
 XXXIX. Dichlormethan : Methanol 3 : 1
 XL. Essigester : Methanol 4 : 1
 XLI. Dichlormethan : Methanol 95 : 5
 35 XLII. EE : Isooctan 1 : 1
 XLIII. EE : Cyclohexan 8 : 2
 XLIV. EE : Cyclohexan 3 : 7
 XLV. Dichlormethan : Methanol : Triethylamin 9 : 1 : 0,1
 XLVI. Dichlormethan : Methanol 98 : 2
 40

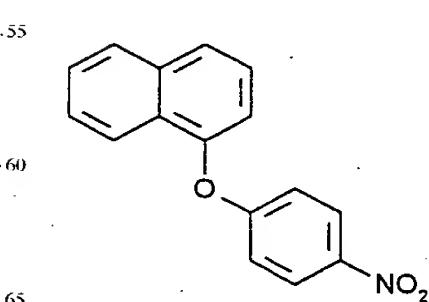
Methoden der Massenspektroskopie

A. EI
 B. DCI, NH₃
 45 C. ESI
 D. FAB
 E. DCI, Isobutan

Ausgangsverbindungen

Beispiel 1A

1-(Naphthyl-1-oxy)-4-nitrobenzol



Eine Lösung von 1-Naphthol (102 g, 0,709 mol) in DMF (800 ml) wird mit K₂CO₃ (97,9 g, 0,709 mol) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Nach tropfenweiser Zugabe einer Lösung von 4-Fluor-1-nitrobenzol (100 g, 0,709 mol) in DMF (200

ml) wird die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Ethylacetat (600 ml) versetzt. Nach Filtration wird der größte Teil des Lösemittels im Vakuum abdestilliert. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt, mit wenig Ethylacetat gewaschen und i.V. getrocknet.

Ausbeute: 107 g

Durch weiteres Eindampfen der Mutterlauge werden zusätzlich noch 25 g Produkt erhalten.

Gesamtausbeute: 132 g (69% d.Th.)

Snip.: 143°C

MS (ED): m/z. 265 (M).

In Analogie zu Beispiel 1A werden die in der Tabelle I dargestellten Verbindungen hergestellt:

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle I.

 R^1 -D-G-NO₂

Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
2 A	0		53		102-3	0,59 (I)	283 (M+NH ₄) (B)
3 A	Cl		67		82-83	0,56 (I)	317 (M+NH ₄) (B)

Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
4 A	O		55		93-95	0,62 (II)	333 (M+NH ₄) (B)
5 A	H ₃ C		30		77	0,17 (III)	261 (M+NH ₄) (B)
6 A	O		37		81	0,21 (III)	287 (M+NH ₄) (B)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
7 A	O		82	60-62	0,85 (IV)		285 (M+NH ₄) (B)
8 A	O		92	80-81	0,89 (V)		183 (M+NH ₄) (B)
9 A	O		11	94	0,15 (V)		299 (M+NH ₄) (B)

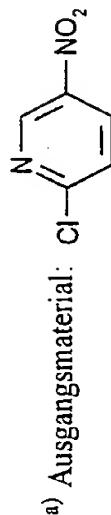
Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (%d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
10 A	O			86	-	0,23 (V)	297 (M+NH ₄) (B)
11 A	O			58	73	0,19 (V)	297 (M+NH ₄) (B)
12 A	O			a)	77	89	0,7 (V)
							267 (M+NH ₄) (B)

Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (%d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
13 A ^{b)}	O		26	-	0,90 (IV)	283 (M+NH ₄) (B)	
14 A	O		72	96-98	0,43 (VII)	267 (M+NH ₄) (B)	
15 A	O		93	132-3	0,54 (VIII)	268 (M+H) (B)	

Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
16 A	S ^{a)}		64	83	0,51 (IX)		299 (M+NH ₄) (B)
17 A	O		90	144	0,72 (IV)		341 (M+NH ₄) (B)
18 A		O		55	70	0,86 (IV)	301 (M+NH ₄) (B)
19 A ^{b)}		O		76	125-6	0,80 (VI)	311 (M+NH ₄) (B)

Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
20 A	O		95	86	0,30 (III)		317 (M+NH ₄) (B)
21 A ^{d)}	NH		72	169,71	0,58 (IV)		282 (M+NH ₄) (B)
22 A	O		e)	80	0,76 (X)		281 (M+H) (B)
23 A	O		98	-	0,89 (IV)		351 (M+NH ₄) (B)

Hsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
24 A		O		95	106-8	0,89 (IV)	351 (M+NH ₄) (B)

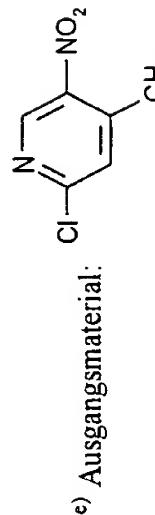


b) Reaktion bei 140°C

c) Ausgangsmaterial 1-Thiomethanol

Ausgangsmaterial 1- Iminophenol

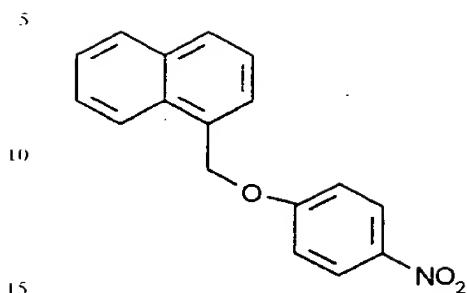
b) Reaktion bei 140°C
 c) Ausgangsmaterial 1-Thionaphthol
 d) Reaktion von 1-Aminonaphthalin und 4-Fluor-1-nitrobenzol analog J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1988, 1331



1) Ausgangsmaterial 1-Hydroxy-6-methoxycarbonylnaphthalin, hergestellt nach J. Chem. Soc. 1923, 123, 1649 und nachfolgender Veresterung CH_3

Beispiel 25 A

1-(Naphthyl-1-methoxy)-4-nitrobenzol



20 Eine Lösung von 4-Nitrophenol (15.7 g; 113 nmol) in DMF (300 ml) wird mit K_2CO_3 (30.8 g, 223 nmol) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 1-Naphthylmethylbromid (25.0 g; 113 nmol) wird die Reaktionsmischung über Nacht bei 50°C gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wird mit Ethylacetat (600 ml) und Wasser (250 ml) aufgenommen. Nach Filtration werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (200 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum weitgehend eingeengt. Ausgefallenes Rohprodukt wird abgesaugt, in Essigester / Petrolether verrührt, erneut abgesaugt und getrocknet. Die Reinigung des Produkts erfolgt durch Umkristallisation aus CH_2Cl_2 /Methanol.

25 Ausbeute: 15.7 g (50% d.Th.)
 Snip.: 145–146°C
 MS (DCI, NH₃): m/z = 297 (M+NH₄)
 R_f = 0.83 (IV).

30 In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 25 A werden die in Tabelle II aufgeführten Beispiele hergestellt:

35

40

45

50

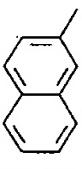
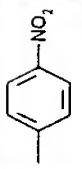
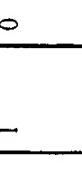
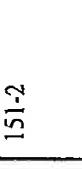
55

60

65

Tabelle II:

 $R^1-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-G$

Bsp.-Nr.	R^1	n	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R_f	MS m/z
26 A		1	0		93	151.2	0,86 (X)	297 ($M+NH_4$) (B)
27 A I		0	1		29	137.9	0,70 (IV)	297 ($M+NH_4$) (B)
28 A		0	1		82	68-72	0,82 (IV)	297 ($M+NH_4$) (B)

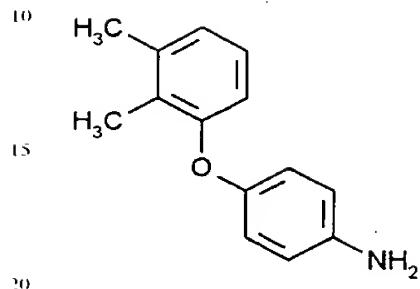
Reduktion der Nitrogruppen der Beispiele 1A-29A

Methode A

5

Beispiel 29A

1-Amino-4-(2,3-dimethylphenyl-1-oxy)benzol



25 Eine Suspension von Beispiel 5A (13.5 g, 55.6 mmol) und 10% Palladium auf Aktivkohle (1.45 g) in Methanol (132 ml) wird unter Argon zum Rückfluß erhitzt. Nach tropfenweise Zugabe von Hydrazin-Hydrat (5.4 ml, 111 mmol) wird noch 2 h unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert, mit Methanol gewaschen und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (10 : 1) chromatographiert.

Ausbeute: 0.33 (IV)

MS (DCl, NH₃): m/z = 231 (M+NH₄)

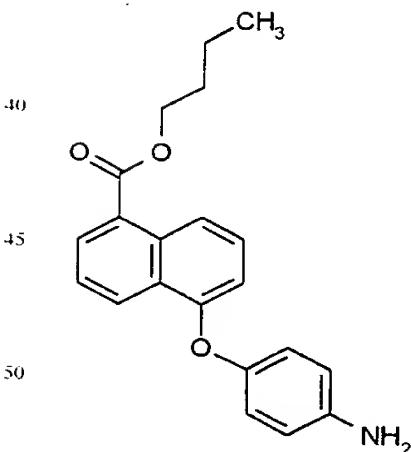
30

Methode B

Beispiel 30A

5-(4-Aminophenyl-1-oxy)-naphthalin-1-carbonsäure-n-butylester

35



55 Eine Lösung von Beispiel 8 A (10.96 g, 30.0 mmol) in THF (100 ml) wird mit 10% Palladium auf Aktivkohle (0.25 g) versetzt und 5 h bei Normaldruck hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgel filtriert, mit THF gewaschen und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Diethylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 8.38 g (83% d.Th.)

Sup.: 104-105°C

60 R_f=0.31 (IV)

MS (ESI): m/z = 336 (M+H)

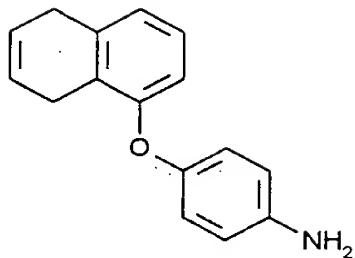
65

Methode C

Beispiel 31A

1-Amino-4-(5,8-dihydro-naphthyl-1-oxy)benzol

5



10

15

Zur Lösung der Verbindung aus Beispiel 7A (10,7 g; 40,0 mmol) in Eisessig (380 ml) und Wasser (80 ml) tropft man eine 15%ige Lösung von Titan-(III)-chlorid in 10% Salzsäure (212 ml, 243 mmol) und lässt über Nacht röhren. Die Lösungsmittel werden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat / Wasser aufgenommen. Durch Zugabe von 3 N Natronlauge wird pH 9–10 eingestellt und nach Phasentrennung wird die wässrige Phase 3 × mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden 2 × mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Toluol/Ethylacetat (20 : 1) chromatographiert.

20

Ausbeute: 2,1 g (22% d.Th.)

25

 $R_f = 0,25$ (X)MS (DCI, NH_3): m/z = 238 ($\text{M}+\text{H}$).

In Analogie zu den Beispielen 29A–31A werden die in Tabelle III aufgeführten Beispiele hergestellt:

30

35

40

45

50

55

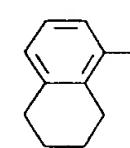
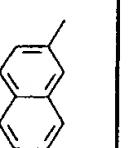
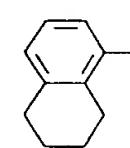
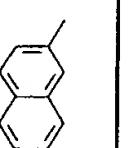
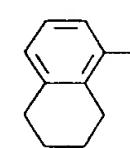
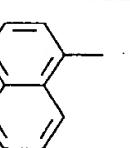
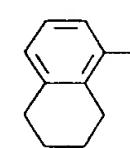
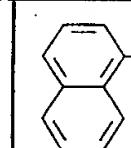
60

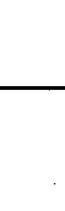
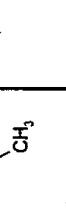
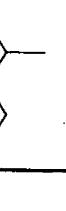
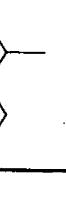
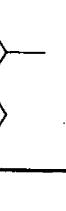
65

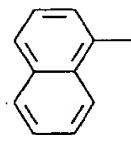
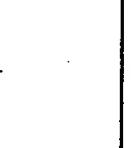
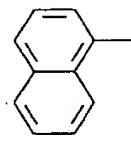
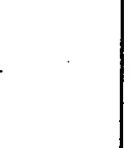
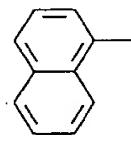
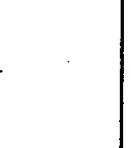
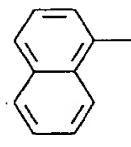
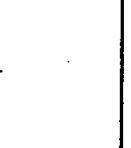
Tabelle III

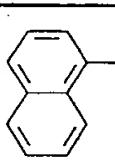
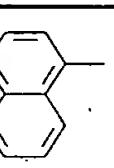
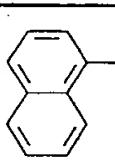
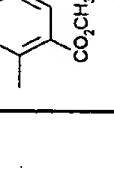
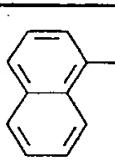
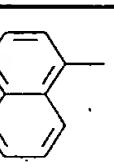
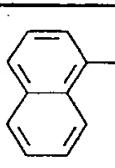
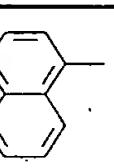
 $R^1-(CH_2)_n-D-(CH_2)_m-G-NH_2$

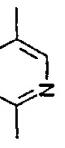
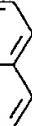
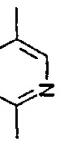
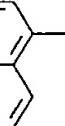
Bsp.-Nr.	Methode	R^1	n	D	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R_f	MS (m/z)
32 A	A		0	0	0		86	115-7	0,14 (II) (M+NH4) (B)	253
33 A	A		0	0	0		45	-	0,33 (IV) (M+NH4) (B)	287
34 A	A		0	0	0		71	107-8	0,39 (IV) (M+NH4) (B)	303

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
35 A	A		0	0	0		91	-	0,33 (IV)	257 (M+NH ₄) (B)
36 A	B		1	0	0		97	135	0,23 (VI)	267 (M+NH ₄) (B)
37 A	A		0	0	0		85	134	0,16 (IV)	252 (M+H) (B)
38 A	B		1	0	0		85	-	0,15 (IV)	267 (M+NH ₄) (B)

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
39 A	A		0	0	0		77	-	0,31 (IV)	267 (M+NH ₄) (B)
40 A	A		0	0	0		99	-	0,35 (XII)	267 (M+NH ₄) (B)
41 A	B		0	0	1		99	-	0,30 (IV)	267 (M+NH ₄) (B)
42 A	B		0	0	0		99	-	0,38 (IV)	267 (M+NH ₄) (B)

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
43 A	A		0	0	0		79	87-88	0,41 (VII)	237 (M+H) (B)
44 A	A		0	0	0		71	122-3	0,38 (VII)	237 (M+NH ₄) (B)
45 A	A		0	0	0		71	-	0,59 (IV)	236 (M+H) (B)
46 A	A		0	0	0		48	157	0,09 (XIII)	238 (M+H) (B)

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
47 A	A		0	S	0		16	81	0,17 (IX)	251 (M) (A)
48 A	B		0	0	0		99	-	0,23 (IV)	316 (M+Na) (C)
49 A	A		0	0	0		92	-	0,56 (VII)	253 (M) (A)
50 A	B		0	H ₃ COC	0		0	0	0,17 (VI)	293 (M) (B)

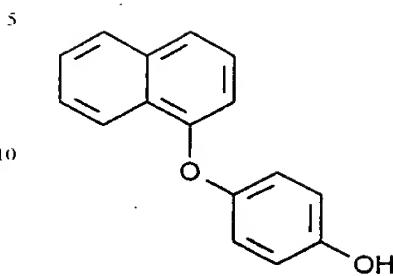
Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
51 A	A		0	0	0		89	56	0,33 (IV)	236 (M+H) (C)
52 A	A		0	0	0		58	131	0,36 (VII)	251 (M+H) (B)
53 A	A		0	NH	0		82	73-75	0,51 (IV)	235 (M+H) (B)
54 A	B		0	0	0		87	-	0,66 (IV)	304 (M+H) (B)
55 A	B		0	0	0		97	-	0,66 (IV)	303 (M) (A)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

65

Beispiel 56A

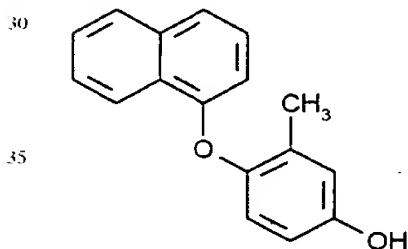
4-(Naphthyl-1-oxy)phenol



15 Zur Suspension der Verbindung 51 A (25.8 g; 110 mmol) in 50%iger wäßriger H_2SO_4 (400 ml) tropft man bei 0°C eine Lösung von $NaNO_2$ (7.6 g; 110 mmol) in Wasser (45 ml) und läßt 10 Minuten nachröhren. Anschließend wird die Reaktionsmischung 2.5 h auf 100°C erwärmt und nach dem Abkühlen mit Dichlormethan (3×150 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser (1×100 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan chromatographiert.
 20 Ausbeute: 6.1 g (24% d.Th.)
 $R_f = 0.39$ (IV)
 MS (DCl, NH_3): m/z = 237 (M+H)

25 Beispiel 57A

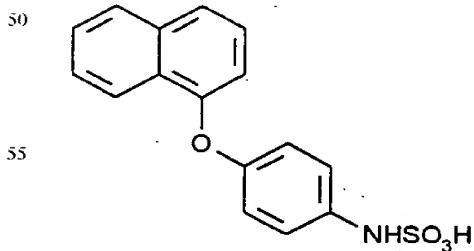
3-Methyl-4-(naphthyl-1-oxy)phenol



40 Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Synthese des Beispiels 56A ausgehend von Beispiel 39 A (5.0 g; 20 mmol).
 Ausbeute: 2.1 g (42% d.Th.)
 $R_f = 0.36$ (IV)
 MS (DCl, NH_3): 251, (M+H)

45 Beispiel 58A

[4-(Naphthyl-1-oxy)phenyl]aminosulfonsäure



60 Zur Lösung von Chlortrimethylsilan (6.93 g; 63.8 mmol) in Cyclohexan tropft man bei 5°C unter Argon Triethylamin (6.44 g; 63.8 mmol) zu und läßt 1 h bei Eiskühlung röhren. Die Verbindung aus Beispiel 51 A (15.0 g; 63.8 mmol) wird in Cyclohexan (350 ml) heiß gelöst und bei 5°C zur Lösung von Chlortrimethylsilan /Triethylamin getropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt und ausgefallenes Triethylammoniumchlorid wird abfiltriert. Man wascht mit Cyclohexan nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird in Dichlormethan (129 ml) aufgenommen und unter Argon bei -15°C über einen Zeitraum von 40 min tropft man Chlorsulfonsäure(trimethylsilyl)ester (12.0 g; 63.8 mmol) zu. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei -15°C gerührt, anschließend unter Argon filtriert, bei -15°C tropfenweise mit Trifluoressigsäure (7.3 g; 63.8 mmol) versetzt und noch 3 h bei -15°C nachgerührt. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt, mit Dichlormethan gewaschen und im Vakuum getrocknet.
 65

DE 197 40 785 A 1

Ausbeute: 5.6 g (28% d.Th.)

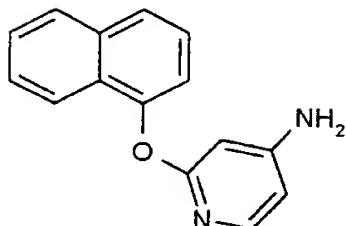
Smp.: 220°C

MS (FAB): m/z = 316 (M+H)

Beispiel 59A

5

4-Amino-2-(naphthyl-2-oxy)-pyridin



10

15

Eine Suspension von 4-Amino-2-chlorpyridin (4.20 g; 32,7 mmol), 1-Naphthol (7.06 g; 49,0 mmol) und Kaliumcarbonat (6.77 g; 49,0 mmol) in Pyridin (50 ml) wird zum Rückfluß erhitzt, mit Kupfer(II)-oxid (5,8 kg; 73,5 mmol) versetzt, und noch 18 Stunden bei Rückflußtemperatur nachgerührt.

20

Anschließend wird Pyridin i. Vak. abkondensiert, der Rückstand wird in Dichlormethan (100 ml) aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser gewaschen und die wäßrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten Dichlormethanphasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (10 : 1) chromatographiert.

25

Ausbeute: 4,63 g (60% der Theorie)

Smp: 156°C

$R_f = 0,12$ (VI)

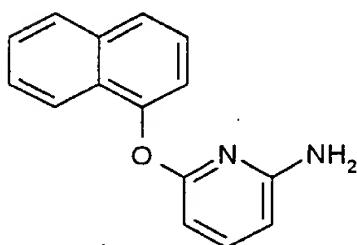
MS $\text{CDCl}_3, \text{NH}_3$): m/z = 237 (M+H)

30

Beispiel 60A

35

6-Amino-2-(naphthyl-1-oxy)-pyridin



40

45

In Analogie zu Beispiel 59A wurden 6-Amino-2-chlorpyridin (6,60 g; 51,3 mmol) und 1-Naphthol (11,1 g; 77,0 mmol) umgesetzt.

Ausbeute: 4,04 g (33% der Theorie)

50

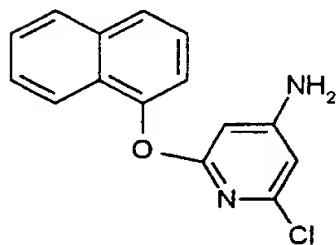
$R_f = 0,59$ (IV)

MS (ESI): m/z = 237 (M+H)

Beispiel 61A und 62A

55

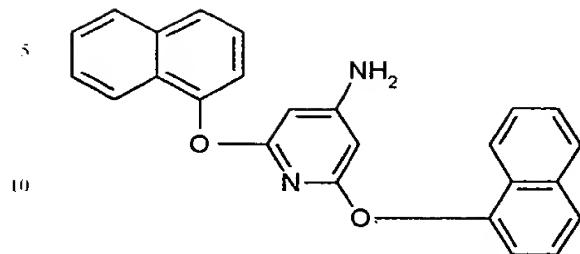
4-Amino-2-chlor-6(naphthyl-1-oxy)pyridin (Beispiel 61A)



60

65

4-Amino-2,6-[bis(naphthyl)-1-oxy]pyridin (Beispiel 62A)



In Analogie zu Beispiel 59 A wurden 4-Amino-2,6-dichlorpyridin (4,96g; 30,4 mmol) und 1-Naphthol (6,58 g; 45,6 mmol) umgesetzt.

15 Ausbeute: (Beispiel 61 A) 0,14 g (1,8% der Theorie)

Snip: 174°C

R_f = 0,37 (IV)

MS (DCI/NH₃): m/z = 271 (M+H)

20 Ausbeute: (Beispiel 62A): 3,59 g (44% d.Th.)

Snip.: 169°C

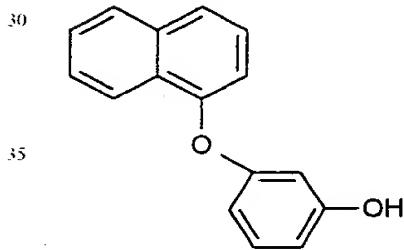
R_f = 0,48 (IV)

MS (DCI/NH₃): m/z = 379 (M+H)

25

Beispiel 63A

3-(Naphthyl-1-oxy)phenol



40 Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Synthese des Beispiel 56 A ausgehend von Beispiel 45 A (9,40 g; 40,0 mmol).

Ausbeute: 3,08 g (33% d.Th.)

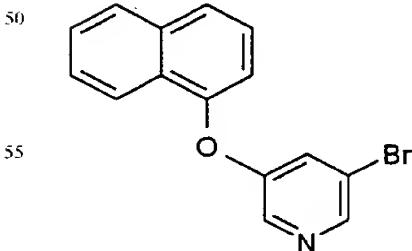
R_f = 0,41 (CH₂Cl₂)

MS (DCI/NH₃): m/z = 237 (M+H)

45

Beispiel 64A

3-Bromo-5-(naphthyl-1-oxy)pyridin



60

3,5-Dibromopyridin (24,9 g; 105 mmol), 1-Naphthol (15,1 g; 105 mmol) und Kaliumcarbonat (21,8 g; 158 mmol) werden in Pyridin (200 ml) unter Argon vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird zum Rückfluß erhitzt, nach 15 min bei Kupfer(II)-oxid (0,8 g; 10 mmol) versetzt und anschließend weitere 10 h zum Rückfluß erhitzt.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, und nach erneuter Filtration wird die Dichlormethan-Lösung mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten Dichlormethan-Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Essigester (10 : 1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird aus Diethylether / Petrolether

umkristallisiert.

Ausbeute: 2,9 g (10% d.Th.)

Smp.: 59-61°C

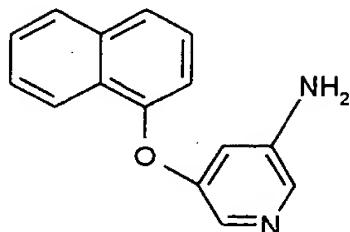
 $R_f = 0,54$ (IV)MS (DCI/NH₃): m/z = 300, 302 (M+H)

5

Beispiel 65A

3-Amino-5-(naphthyl-1-oxy)pyridin

10



15

In Kaliumamid [26,4 mmol, hergestellt aus Kalium, (1,03 g) und kat. Mengen FeCl₃] in flüssigem Ammoniak (50 mL) wird bei -33°C eine Lösung des Beispiels 64 A (1,98 g; 6,6 mmol) in THF (15 mL) getropft.

Nach 10 min wird NH₄Cl (2,0 g) zugegeben und man läßt den Ammoniak abdampfen. Der Rückstand wird mit einer konz. wäßrigen NH₄Cl-Lösung (25 mL) und Wasser (25 mL) versetzt und mit Dichlormethan extrahiert (5 × 25 mL). Die vereinten org. Phasen werden mit Wasser (1 × 25 mL) gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 1,40 g (90% d.Th.)

Smp.: 91-92°C

 $R_f = 0,22$ (VII)

MS (ESI): m/z = 237 (M+H)

30

In Analogie zu Beispiel 1A werden die in der Tabelle IV dargestellten Verbindungen hergestellt:

35

40

45

50

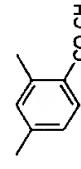
55

60

65

Tabelle IV:

 R^1 -D-G-NO₂

Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
66 A	O	a) 	85			0,53 (XXXIX)	341 (M+NH ₄) (B)
67 A	<chem>CH3O2C</chem>	O 	74		66-7,5	0,46 (V)	296 (M+Na) (C)

Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
68 A		O		81	72,5-4	0,66 (IV)	314 (M+Na) (C)
69 A		O		60	53-6	0,69 (IV)	294 (M+Na) (C)
70 A		O		90	44-6	0,71 (XXXX)	280 (M+Na) (C)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
71 A			71		72,5	0,68 (XXX)	280 (M+Na) (C)
72 A			84		68,5-71,5	0,43 (IV)	296 (M+Na) (C)
73 A			61		62,4	0,65 (IV)	252 (M+Na) (C)
74 A			59				0,69 (IV)
							266 (M+Na) (C)

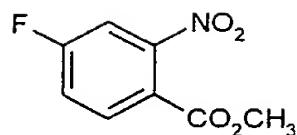
Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
75 A		0		98			
76 A		0		95			
77 A				88	106-9	0,58 (XXX)	294 (M+Na) (C)

Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
78 A		O		88	-	0,66 (IV)	252 (M+Na) (C)
79 A		O		89	59,61	0,75 (IV)	280 (M+Na) (C)
80 A		O		51	81,3	0,72 (XXX)	322 (M+Na) (C)

a) Reaktionstemperatur: 80°C

Beispiel 81A

4-Fluoro-2-nitrobenzoësäuremethylester



Thionylchlorid (31,5 ml; 0,432 mol) wurde bei 0°C langsam zu einer Lösung von 4-Fluoro-2-nitrobenzoësäure (16,0 g; 86,4 mmol) in Methanol (240 ml) getropft. Nach Aufwärmen auf RT, Rühren über Nacht und 4h Kochen unter Rückfluß wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingeengt und zwischen Essigester und Kaliumhydrogencarbonatlösung verteilt. Trocknen und Einengen der organischen Phase ergaben gelbes Öl.

Ausbeute: 15,7 g (85% d.Th.)

$R_f = 0,53$ (XXIX)

MS (EI): $m/z = 199$ (M)

In Analogie zu den Beispielen 29A (Methode A) und 30A (Methode B) werden die in Tabelle V aufgeführten Beispiele hergestellt:

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

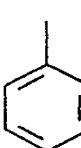
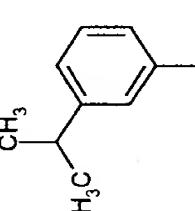
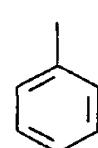
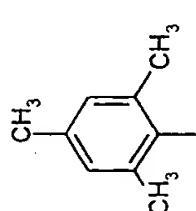
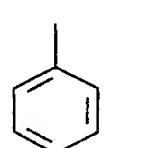
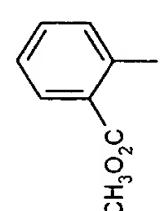
65

Tabelle V:

 $R^1-O-G-NH_2$

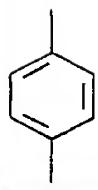
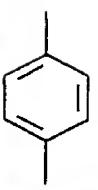
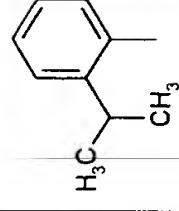
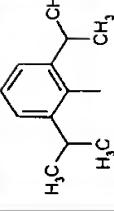
Bsp.-Nr.	Methode	R^1	G	Ausbeute (% d.Th.)	Sm. p. (°C)	R_f	MS (m/z)
82 A	B			84	-	0,49 (IV)	294 (M+H) (B)
83 A	A			99	-	0,17 (IV)	244 (M+H) (C)

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	G	Ausbeute (%d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
84 A	A			96	-	0,29 (IV)	262 (M+H) (C)
85 A	A			91	-	0,30 (IV)	242 (M+H) (C)

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
86 A	A			79	-	0,31 (IV)	228 (M+H) (C)
87 A	A			89	-	0,15 (X)	228 (M+H)
88 A	A			38	76	0,10 (X)	244 (M+H) (C)

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
89 A	A			86	66-72	0,14 (X)	200 (M+H) (C)
90 A	A			81	88-90	0,14 (X)	214 (M+H) (C)
91 A	A			86	85-8	0,16 (X)	262 (M+H) (C)

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
92 A	A			95	-	0,21 (X)	242 (M+H) (C)
93 A	A			93	-	0,18 (X)	242 (M+H) (C)
94 A	A			88	52-6	0,20 (X)	199 (M) (D)

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
95 A	A			95	-	0,22 (X)	227 (M) (D)
96 A	A			96	92,5	0,18 (X)	269 (M) (D)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

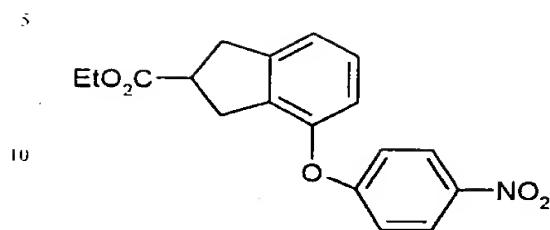
55

60

65

Beispiel 97A

4-(2-Ethoxycarbonylindan-4-oxy)-1-nitrobenzol

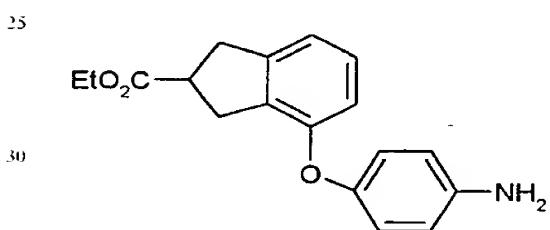


15 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1A ausgehend von 4-Fluor-1-nitrobenzol (3,76 g; 26,7 mmol) und 4-Hydroxy-indan-2-carbonsäureethylester (5,50 g; 26,7 mmol; EP 425 946).
 Ausbeute: 0,70 g (7,5% d.Th.)
 $R_f = 0,37$ (X)
 MS (DCI, NH₃): m/z = 345 (M+NH₄)

20

Beispiel 98A

4-(2-Ethoxycarbonyl-indan-4-oxy)-anilin

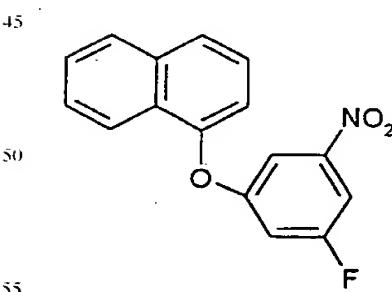


35 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 30A ausgehend von Beispiel 97A (0,70 g; 2,14 mmol).
 Ausbeute: 0,616 g (94% d.Th.)
 $R_f = 0,12$ (XXXI)
 MS (DCI, NH₃): m/z = 315 (M+NH₄)

40

Beispiel 99A

3-Fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-1-nitrobenzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiel 13A ausgehend von 1-Naphthol (13,59 g; 94,3 mmol) und 3,5-Difluornitrobenzol (15,00 g; 94,3 mmol).
 Ausbeute: 17,9 g (67% d.Th.)
 $R_f = 0,32$ (III)
 MS (DCI, NH₃): m/z = 425 (M+NH₄)

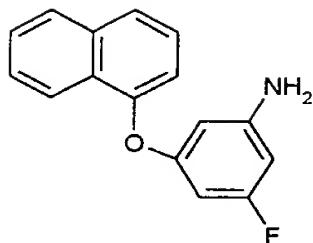
DE 197 40 785 A 1

Beispiele 100A und 101A

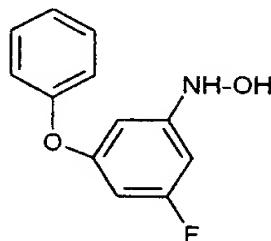
3-Fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-anilin (Beispiel 100A)

N-[3-Fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-phenyl]hydroxylamin (Beispiel 101A)

5



Beispiel 100 A



Beispiel 101 A

10

15

20

Eine Lösung des Beispiels 99A in Methanol (200 ml) und THF (15 ml) wird mit Palladium, 10% auf Aktivkohle (0,2 g) versetzt und bei 1 atm bis zur Aufnahme von 1,8 l Wasserstoff hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (10 : 1) chromatographiert.

Ausbeute (Beispiel 100 A): 3,92 g (44% d.Th.)

25

$R_f = 0,55$ (IV)

MS (DCI, NH₃): m/z = 254 (M+H)

Ausbeute (Beispiel 101 A): 5,2 g (47% d.Th.)

30

$R_f = 0,33$ (IV)

MS (DCI, NH₃): m/z = 270 (M+H)

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1A werden die in Tabelle VI aufgeführten Beispiele hergestellt:

35

40

45

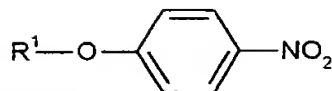
50

55

60

65

Tabelle VI

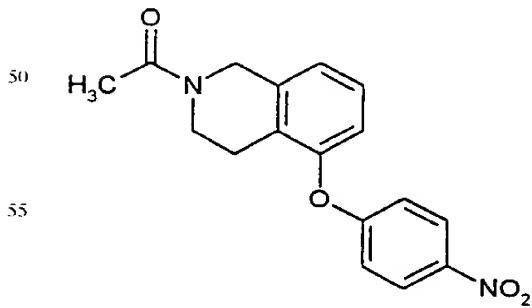


Bsp.-Nr.	R^1	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R_f	MS (m/z)
102 A		84	205	0,34 (XVI)	321 (M-H) (C)
103 A		b) 74	80	0,17 (XXXV)	285 (M+H) (C)
104 A		c) 99	-	0,80 (VII)	311 (M+H) (C)
105 A		a) 74	215	-	269 (M-H) (C)

35 a) ausgehend von 2-Acetyl-1,2,3,4H-Tetrahydroisoquinolin-5-ol
 b) ausgehend von N-Methyl-1,2,3,4H-tetrahydroisoquinolin-5-ol, das nach Bull. Soc. Chim. Fr. 1961, 270 aus Isochinolin-5-ol hergestellt wurde
 c) ausgehend von N-Allyl-1,2,3,4H-tetrahydroisoquinolin-5-ol, das nach DOS 3329098 aus Isochinolin-5-ol hergestellt wurde.

Beispiel 106A

45 1-(2-Acetyl-1,2,3,4H-tetrahydroisoquinolin-5-oxy)-4-nitrobenzol



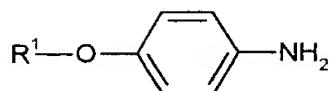
60 Eine Lösung von Beispiel 105A (12 g; 45 mmol), Acetanhydrid (4,3 ml; 45 mmol) und Pyridin (3,6 ml; 45 mmol) in Dichlormethan wurde 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf RT wurde der Reaktionsansatz auf Eis gegeben, viermal mit Wasser gewaschen und eingeengt. Der Rückstand wurde aus Dichlormethan/Petrolether umkristallisiert. Ausbeute: 11,1 g (79% d.Th.)

Smp.: 137°C

65 MS (ESI): m/z = 313 (M+H)

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 29 A (Methode A) und Beispiel 30A (Methode B) wurden die in der Tabelle VII aufgeführten Beispiele hergestellt.

Tabelle VII

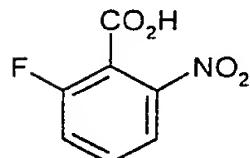


Bsp.-Nr.	R ¹	Methode	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
107 A		A	61	173	0,21 (VII)	-
108 A		A	98	-	0,13 (XXXV)	-
109 A		B	74	-	0,13 (VIII)	283 (M+H) (C)
110 A		B	86	97-98	0,23 (XXVII)	283 (M+H) (C)

a) ausgehend von Beispiel 104 A

Beispiel 111A

2-Fluoro-6-nitrobenzoësäure

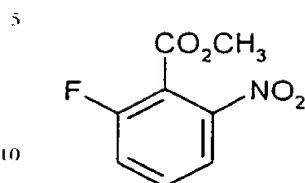


In Analogie zu Kaminski et al. J. Med. Chem. 1987, 30, 2047 wurde Beispiel 111A hergestellt.
Ausbeute: 70% d.Th.

Fp.: 149-51°C
 R_f = 0,35 (XXXIX)
MS 185 (M) (A)

Beispiel 112A

2-Fluoro-6-nitrobenzoësäuremethylester



In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 81 A wurde Beispiel 112 A hergestellt.
Ausbeute: 93% d.Th.

15 Fp: 60–1°C
 R_f = 0,83 (XVII)
MS 199 (M) (A)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1A wurden die Beispiele der Tabelle VII hergestellt.

20 Tabelle VIII

Bsp.		Ausbeute (%)	Smp. (°C)	R_f	MS (m/z)
113 A		20	Öl	0,61 (IV)	346 (M+NO2) (C)
114 A ^{a)}		48		0,76 (XXXVIII)	285 (M-Cl) (C)

50 a) nach Herstellung des Hydrochlorids durch Behandlung des freien Amins mit 1N HCl/Ether; ausgehend von N-Methyl-1,2,3,4H-tetrahydrochinolin-8-ol, das nach DOS 750339 aus Chinolin-8-ol hergestellt wurde

55 In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 30A wurden die Beispiele der Tabelle IX hergestellt.

60

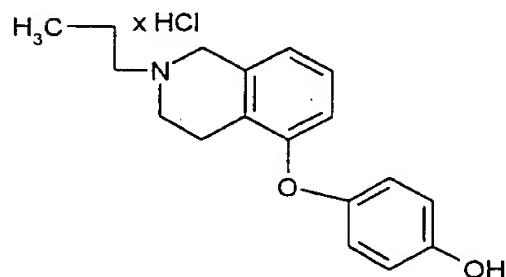
65

Tabelle IX

Bsp.		Ausbeute (%)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
115 A		71	Öl	0,42 (VI)	294 (M+H) (C)
116 A		12	Öl	0,6 (XXXVIII)	455 (M+H) (C)

Beispiel 117A

2-Propyl-5-(4-hydroxyphenoxy)-[1,2,3,4H]-Tetrahydroisochinolin



In Analogie zu Beispiel 56 A und Fällung mit 1N HCl/Ether wurde Beispiel 117 A hergestellt.
Ausbeute: 47% d.Th.

Ep: 239-40°C

R_f= 0,58 (XL)

MS 284 (M+H) (C)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

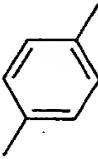
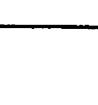
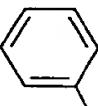
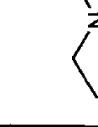
65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

In Analogie zur Herstellung des Beispiels I A wurden die in der Tabelle X aufgeführten Beispiele hergestellt.

Tabelle X

R¹-O-G-NO₂

Bsp.Nr.	R ¹	G	Ausbeute (%)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
118 A			78,5	0,46 (XVI)	-	301 (M+H) (E)
119 A			78,8	0,19 (VII)	215	321 (M-1) (APCI)

Bsp.Nr.	R ¹	G	Ausbeute (%)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
120 A ^{a)}			72	0,67 (XXXIII)	211	324 (M+H) (E)
121 A ^{b)}			54%	0,38 (XL)	199	280 (A)
122 A				45,2	0,55 (X)	145-48°C 296 (M+H) (E)

Bsp.Nr.	R ¹	G	Ausbeute (%)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
123 A ^{a)}		24	0,48 (XXXIII)	112	285 (M+H) (E)	
124 A		4,1	0,29 (XL)			

a) Reaktion bei 140°C
 b) nach Reaktion vollständige Acetylierung mit Acetanhydrid, Pyridin, RT.

Tabelle XI

In Analogie zur Herstellung des Beispiels 29 A wurden die in der Tabelle XI aufgeführten Beispiele hergestellt.

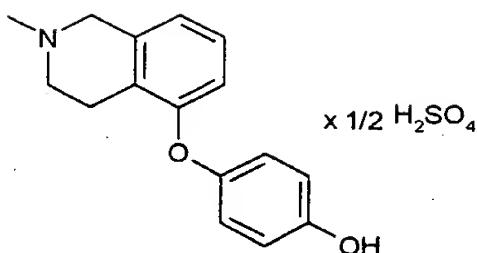
$R^1\text{-O-G-NH}_2$

Bsp.Nr.	R^1	G	Ausbeute (%)	R_f	Smp. (°C)	MS (m/z)
125 A			100	0,32 (XVI)	128	
126 A			100	0,11 (VII)	210	

5					
10					
15					
20					
25					
30					
35					
40					
45	127 A				
50					
55					
60					
65					
70					
75					
80					
85					
90					
95					
100					
105					
110					
115					
120					
125					
130	128 A	38	0,28 (XL)	293 (M+H) (E)	
135					
140					
145					
150					
155					
160					
165					
170					
175					
180					
185					
190					
195					
200					
205					
210					
215					
220					
225					
230					
235					
240					
245					
250					
255	129 A	97	0,32 (XLII)	109	266 (M+H) (E)
260					
265					
270					
275					
280					
285					
290					
295					
300					
305					
310					
315					
320					
325					
330					
335					
340					
345					
350					
355					
360					
365					
370					
375					
380					
385					
390					
395					
400					
405					
410					
415					
420					
425					
430					
435					
440					
445					
450					
455					
460					
465					
470					
475					
480					
485					
490					
495					
500					
505					
510					
515					
520					
525					
530					
535					
540					
545					
550					
555					
560					
565					
570					
575					
580					
585					
590					
595					
600					
605					
610					
615					
620					
625					
630					
635					
640					
645					
650					
655					
660					
665					
670					
675					
680					
685					
690					
695					
700					
705					
710					
715					
720					
725					
730					
735					
740					
745					
750					
755					
760					
765					
770					
775					
780					
785					
790					
795					
800					
805					
810					
815					
820					
825					
830					
835					
840					
845					
850					
855					
860					
865					
870					
875					
880					
885					
890					
895					
900					
905					
910					
915					
920					
925					
930					
935					
940					
945					
950					
955					
960					
965					
970					
975					
980					
985					
990					
995					
1000					

Beispiel 131A

4-(2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl-oxy)-phenol-semi-hydrosulfat



Zu einer Suspension der Verbindung aus Beispiel 108A (5 g, 19.7 nmol) in 20%iger Schwefelsäure (200 g) wird eine 5%ige wäßrige NaNO_2 -Lösung (30 ml, 21.7 nmol) innerhalb von 60 min bei einer Temperatur von 3-4°C zugetropft. Anschließend wird überschüssiges Nitrit durch Zugabe von 200 mg Amidschwefelsäure zerstört und der Ansatz 4 h auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 3°C abgekühlt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit Isopropanol gewaschen.

Ausbeute: 4,1 g (68% d.Th.)

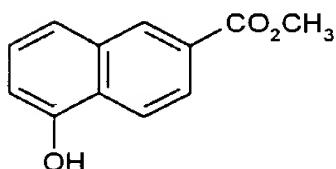
$R_f = 0,28$ (XXXIII)

Smp.: 207°C

MS (DCI, Isobutan): $m/z = 256$ ($\text{M}+\text{H}$)

Beispiel 132A

5-Hydroxy-naphthalin-2-carbonsäuremethylester



5-Methoxy-2-naphthoësäure (49,7 g; 0,246 mol, J. Med. Chem. 1993, 36, 2485) in Eisessig (450 ml) und in 48%iger wäßriger Bromwasserstofflösung (450 ml) wird 15 h zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingeengt und nach Zugabe in Wasser wird mit Dichlormethan extrahiert.

Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in MeOH (1,6 l) gelöst. Die Lösung wird mit Chlorwasserstoff gesättigt (ca. 1 h), wobei sich die Reaktionsmischung auf Rückflußtemperatur erwärmt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan:Ethylacetat (20 : 1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird mit Dichlormethan/Petrolether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 31,5 g (63% d. Th.)

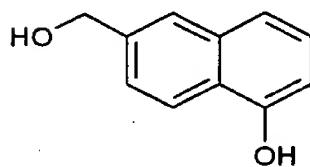
Smp.: 116-117°C

$R_f = 0,33$ (IV)

MS (ESI): $m/z = 220$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)

Beispiel 133A

6-Hydroxymethyl-1-naphthol



Zur Lösung des Beispiels 132A (18,2 g; 90 mmol) in THF (500 ml) tropft man eine 1N Lösung von Lithiumaluminimiunhydrid in THF (112,5 ml; 112,5 mmol) bei 20-25°C. Nach 3 h versetzt man mit konz. wäßriger NH_4Cl -Lösung (250 ml) und extrahiert mit Ethylacetat (3×). Die vereinten organischen Phasen werden mit konz. wäßriger NH_4Cl -Lösung gewaschen (2×), getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 11,7 g (75% d.Th.)

Smp.: 169–170°C

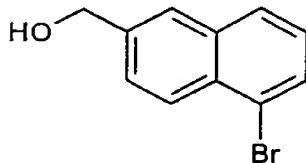
 $R_f = 0.22$ (Dichlormethan:Ethylacetat = 10 : 1)MS (DCI): m/z = 192 (M+NH₄)

5

Beispiel 134A

1-Brom-6-hydroxymethyl-naphthalin

10



15

Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 133A ausgehend von 5-Brom-naphthalin-2-carbonsäuremethylester (104,7 g, 395 nmol; Aust. J. Chem. 1965 18, 1351).

20 Ausbeute: 78,7 g (84% d.Th.)

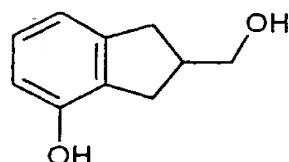
 $R_f = 0.52$ (VII)MS (DCI/NH₃): m/z = 254 (M+NH₄)

25

Beispiel 135A

4-Hydroxy-2-hydroxymethyl-indan

30



35

Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 133A ausgehend von 4-Hydroxyindan-2-carbonsäureethylester (10,0 g; 48,5 nmol; EP 425 946).

Ausbeute: 7,0 g (84% d.Th.)

Smp.: 101°C

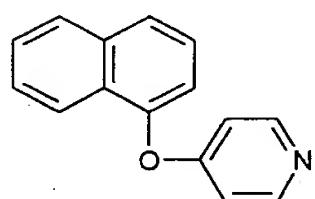
40 $R_f = 0.33$ (VII)MS (DCI/NH₃): m/z = 224 (M+NH₄)

45

Beispiel 136A

4-(1-Naphthoxy)-pyridin

50



55

Eine Suspension von 1-Naphthol (24,00 g; 166,5 nmol), 4-Chlorpyridin-Hydrochlorid (24,97 g; 166,5 nmol) und Kaliumcarbonat (46,02 g; 332,9 nmol) wird in Pyridin (200 ml) mit Argon deoxygeniert. Anschließend wird Kupfer(II)-oxid (26,48 g; 332,9 nmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wird über Nacht unter Rückfluß unter Argon ge- röhrt. Anschließend wird das Pyridin im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, mit

60 Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Kieselgel mit Toluol: EE (10 : 1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird in Diethylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 6,80 g (18% d.Th.)

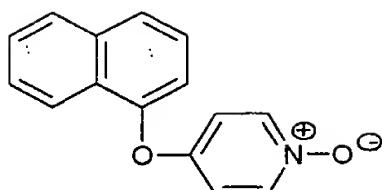
Smp.: 85–86°C

65 $R_f = 0.29$ (VII)MS (DCI/NH₃): m/z = 222 (M+H)

DE 197 40 785 A 1

Beispiel 137A

4-(1-Naphthoxy)-pyridin-N-oxid



Eine Lösung von Beispiel 136A (6.62 g; 29.9 mmol) in Dichlormethan (40 ml) wird mit m-Chlorperbenzoësäure, 80%ig (7.10 g; 32.9 mmol), versetzt, 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend noch 2 h zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird zweimal mit ges. wäßriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die vereinten wäßrigen Phasen werden mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten Dichlormethan-Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Dichlormethan/Petrolether kristallisiert.

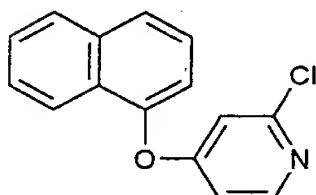
Ausbeute: 3.85 g (54% d.Th.)

Smp.: 128°C

MS (ESI): $m/z = 260$ ($\text{M}+\text{Na}$)

Beispiel 138A

2-Chlor-4-(1-naphthoxy)-pyridin



Eine Suspension von Beispiel 137A (4.50 g; 19.0 mmol) in Phosphorylchlorid (50 ml) wird innerhalb von 1.5 h auf Rückflußtemperatur erhitzt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Das Phosphorylchlorid wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird mit Eiswasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : EE (5 : 1) chromatographiert.

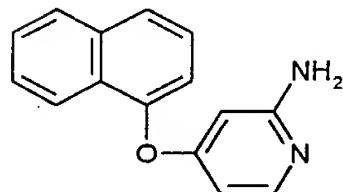
Ausbeute: 2.99 g (60% d.Th.)

$R_f = 0.58$ (IV)

MS (ESI): $m/z = 256$ ($\text{M}+\text{H}$)

Beispiel 139A

2-Amino-4-(1-naphthoxy)-pyridin



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiel 65A ausgehend von Beispiel 138A (2.08 g; 8.13 mmol).

Ausbeute: 1.32 g (69% d.Th.)

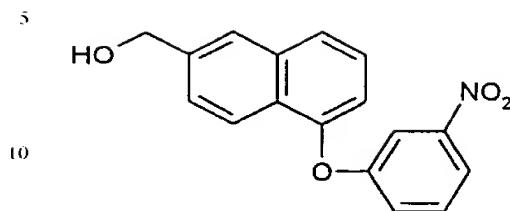
Smp.: 97–99°C

$R_f = 0.23$ (VII)

MS (ESI): $m/z = 237$ ($\text{M}+\text{H}$)

Beispiel 140A

1-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-2-oxy)-3-nitrobenzol

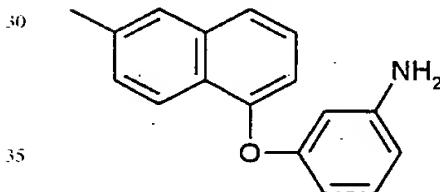


15 Eine Lösung von Beispiel 133A (9.40 g; 54.0 mmol) in DMF (200 ml) wird mit Kaliumcarbonat (7.50 g; 54.0 mmol) versetzt. 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 3-Fluor-1-nitrobenzol (7.60 g; 54.0 mmol) wird die Reaktionsmischung über Nacht unter Argon bei 155°C (Badtemperatur) gerührt. Anschließend wird das DMF im Vakuum ab kondensiert, der Rückstand wird mit Wasser und Ethylacetat (1 : 1) aufgenommen und filtriert. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase noch dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit ges. wässriger NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingetrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan: EE (20 : 1) chromatographiert.

20 Ausbeute: 1.75 g (11% d.Th.)
 $R_f = 0.56$ (Dichlormethan: EE = 20 : 3)
 MS (ESI/Na₃): m/z = 313 (M+NH₄)

25 Beispiel 141A

3-(6-Methyl-naphthyl-1-oxy)-anilin

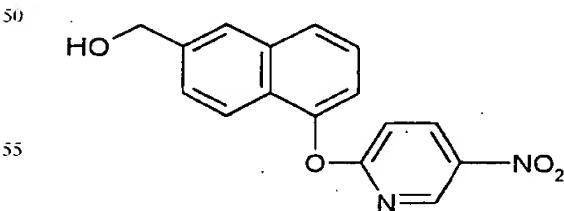


40 Eine Suspension des Beispiels 140A (1.94 g; 6.60 mmol) und Palladium auf Aktivkohle, 10%ig (0.6 g) in THF:MeOH (1 : 1, 50 ml) wird 3 h bei 3 bar Wasserstoff hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan chromatographiert.

Ausbeute: 1.05 g (64% d.Th.)
 $R_f = 0.60$ (Dichlormethan)
 MS (ESI): m/z = 250 (M+H)

45 Beispiel 142A

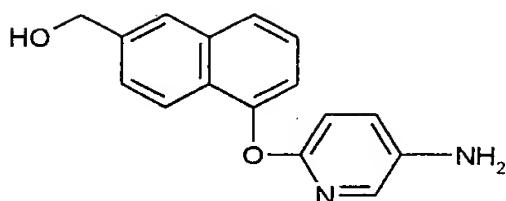
2-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-5-nitro-pyridin



60 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 12A ausgehend von Beispiel 133A (10.0 g; 57.4 mmol).
 Ausbeute: 15.2 g (88% d.Th.)
 Smp.: 94°C
 $R_f = 0.12$ (IV)
 65 MS (ESI): m/z = 297 (M+H)

Beispiel 143A

5-Amino-2-(6-hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-pyridin



Eine Suspension des Beispiels 142A (10,3 g; 34,8 mmol) und Platin auf Aktivkohle, 10%ig (1,0 g) in THF (80 ml) wird 4 h bei Raumtemperatur und 1 bar Wasserstoff hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und im Vakuum eingeeengt. 15

Ausbeute: 9,2 g (89% d.Th.)

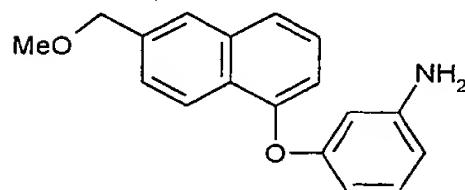
Smp.: 163°C

$R_f = 0,09$ (VII)

MS (ESI): m/z = 267 (M+H)

Beispiel 144A

3-(6-Methoxymethyl-naphthyl-1-oxy)-anilin



Zu Natriumhydrid, 60%ig in Paraffinöl (0,152 g; 3,80 mmol) in THF (5 ml) gibt man bei 50°C (Badtemperatur) Jodmethan (0,853 g; 6,01 mmol), tropft dann eine Lösung des Beispiels 140A (0,901 g; 3,05 mmol) in THF (10 ml) innerhalb von 15 min zu und läßt noch 10 min bei 50°C röhren. Nach Zugabe von Wasser wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden zweimal mit ges. wässriger NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan chromatographiert. Das so erhaltene 1-(6-Methoxymethylnaphthyl-1-oxy)-3-nitrobenzol (0,43 g) wird ohne weitere Reinigung mit Platin auf Aktivkohle, 10%ig (0,1 g) in THF (15 ml) 3 h bei Raumtemperatur und 1 bar Wasserstoff hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan: EE (20 : 1) chromatographiert. 40

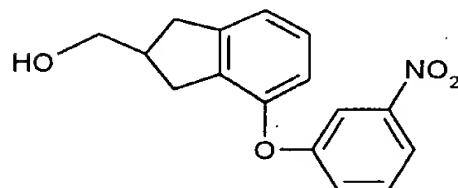
Ausbeute: 0,070 g (7% d.Th.)

$R_f = 0,50$ (Dichlormethan: EE = 10 : 1)

MS (EI): m/z = 279 (M)

Beispiel 145A

(R,S)-1-(2-Hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-3-nitrobenzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 140A ausgehend von Beispiel 135A (60,0 g; 365,4 mmol).

Ausbeute: 34,4 g (32% d.Th.)

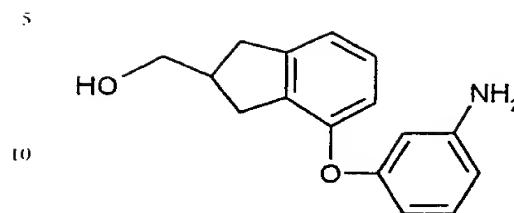
Smp.: 77–79°C

$R_f = 0,24$ (VI)

MS (ESI): m/z = 286 (M+H)

Beispiel 146A

(R,S)-3-(2-Hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-anilin



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 30A ausgehend von Beispiel 145A (4.45 g; 15.60 mmol).

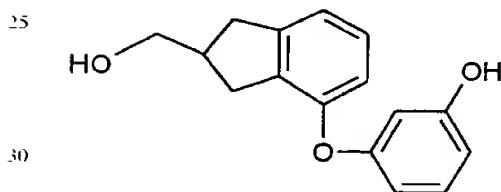
Ausbeute: 3.93 g (97% d.Th.), Öl

$R_f = 0.42$ (VII)

MS (ESI): $m/z = 256$ ($M+H$)

Beispiel 147A

(R,S)-3-(2-Hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-phenol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 56A ausgehend von Beispiel 146A (3.07 g; 12.0 mmol).

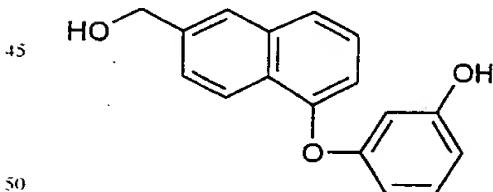
Ausbeute: 1.17 g (38% d.Th.)

$R_f = 0.49$ (VII)

MS (DCI, NH3): $m/z = 274$ ($M+NH_3$)

Beispiel 148A

3-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-phenol



Eine Lösung des Beispiels 134A (88.9 g; 375 mmol) und 3-Methoxyphenol (88.3 g; 651 mmol) in Pyridin (1000 ml) wird mit Kaliumcarbonat (89.9 g; 651 mmol) versetzt, mit Argon deoxygeniert und unter Argon auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach Zugabe von Kupfer-(II)-oxid (38.8 g; 488 mmol) wird die Reaktionsmischung über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, erneut filtriert und das Filtrat wird dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingetrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan: EE (5 : 2) chromatographiert. Das so erhaltene Gemisch von 3-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-anisol ($R_f = 0.56$ (VII)), Beispiel 134A ($R_f = 0.51$ (VII)) und 3-Methoxyphenol ($R_f = 0.6$ (VII)) im Verhältnis 49% : 32% : 5% (HPLC) wird in N-Methylpyrrolidon (470 ml) vorgelegt, mit wasserfreiem Natriumsulfid (111.2 g; 1.42 mol) versetzt und 3 h bei 140°C geführt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend in 2N HCl (1000 ml) eingetragen und mit 20%iger Salzsäure auf pH 2–3 gestellt. Die Mischung wird dann dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol: EE (10 : 3) chromatographiert.

65 Ausbeute: 8.7 g (9% d.Th.)

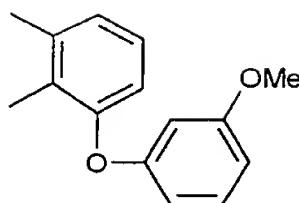
$R_f = 0.54$ (Tol: EE = 5 : 4)

MS (DCI/NH3): $m/z = 284$ ($M+NH_3$)

DE 197 40 785 A 1

Beispiel 149A

3-(2,3-Dimethylphenoxy)-anisol



2,3-Dimethyl-1-brombenzol (80,0 g; 0,432 mol), 3-Methoxyphenol (107,3 g; 0,865 mol) und Kaliumcarbonat (119,5 g; 0,865 mol) werden unter Argon in Pyridin (350 ml) vorgelegt und auf 100°C erhitzt. Nach Zugabe von Kupfer(II)-oxid (51,6 g; 0,648 mol) wird der Ansatz bei 140°C gerührt. Nach 15 h und 40 h wird nochmals 2,3-Dimethyl-1-brombenzol (80,0 g; 0,432 mol nach 15 h und 66,0 g; 0,357 mol nach 40 h) zugegeben. Nach 64 h wird der Ansatz im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit halbkonz. Salzsäure auf pH 2-3 eingestellt. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingetrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Tol:EE = 5 : 1 chromatographiert.

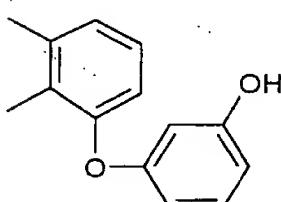
Ausbeute: 94,9 g (36% d.Th.)

R_f = 0,76 (Toluol)

MS (DCL, NH_3): m/z = 246 ($\text{M}+\text{NH}_4$)

Beispiel 150A

3-(2,3-Dimethylphenoxy)-phenol



Beispiel 149A (109,6 g; 480 mmol) wird in 48% wäßrigem Bromwasserstoff (900 ml) und Essigsäure (1500 ml) vorgelegt und über Nacht unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol:EE (10 : 1) chromatographiert.

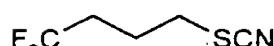
Ausbeute: 86,5 g (83% d.Th.)

R_f = 0,15 (Toluol)

MS (ESI): m/z = 215 ($\text{M}+\text{H}$)

Beispiel 151A

Thiocyanäure-4,4,4-trifluorbutylester



Eine gerührte Lösung von 4,4,4-Trifluorbutanol (35 g; 0,027 mol) und Triethylamin (28,3 g; 0,280 mol) in 200 ml Dichlormethan wurde bei 0°C tropfenweise mit einer Lösung von Methansulfonsäurechlorid (32,1 g; 0,280 mol) in 100 ml Dichlormethan versetzt. Nach Ende der Zugabe wurde weitere 30 min gerührt, dann auf Eis gegossen und anschließend die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Es wurden 55 g rohes 4,4,4-Trifluorbutyl-methansulfonat als orangefarbene Flüssigkeit erhalten.

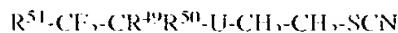
Das Mesylat (55 g) wurde mit Natriumthiocyanat (30,6 g; 0,30 mol) in Aceton (300 ml) 6 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Mischung auf Eis gegossen, die Phasen getrennt und die organische über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Aufkonzentrieren unter vermindertem Druck wurden 41 g (89% d.Th.) Thiocyanäure-4,4,4-trifluorbutylester als Öl erhalten.

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3 ; CFCl_3) δ [ppm]: -66,3

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ [ppm]: 2,15 (m, 2H); 2,3 (m, 2H); 3,05 (t, J = 7,1 Hz, 2H)

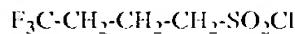
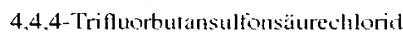
Analog Beispiel 151A wurden die in der Tabelle XII aufgeführten Verbindungen hergestellt.

Tabelle XII



Bsp.Nr.	U	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁵¹	Ausbeute [%]
152 A	O	H	H	F	91,5
153 A	O	CF ₃	H	F	94
154 A	CH ₂	F	F	F	93
155 A	-	Cl	F	Cl	55

Beispiel 156A



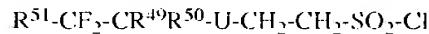
In eine Lösung von Beispiel 151A (40 g; 0,236 mol) in wässriger Essigsäure (150 ml Essigsäure und 70 ml Wasser) wurde bei 20 bis 40°C Chlor eingeleitet und der Fortschritt der Reaktion gaschromatografisch verfolgt. Als die Chlorierung vollständig war, wurde der Überschuß Chlor mittels Durchleitung eines Stickstoffstromes verdrängt, 200 ml Wasser zugefügt und die Reaktionsnischung mit Dichlormethan mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, davon abfiltriert und unter verminderter Druck aufkonzentriert. Man erhielt 44 g (89% d.Th.) 4,4,4-Trifluorbutansulfonsäurechlorid als gelbes Öl.

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃; CFCl₃) δ [ppm]: -66,65 (t, J = 10 Hz)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS) 4d [ppm]: 3,8 (m, 2H); 2,35 (m, 4H).

Analog Beispiel 156A wurden die in Tabelle XIII aufgeführten Verbindungen hergestellt.

Tabelle XIII



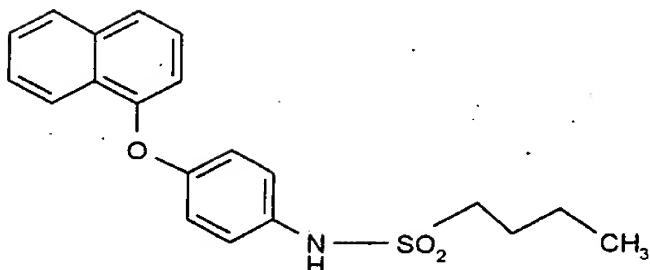
Bsp. Nr.	U	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁵¹	NMR-Daten (CDCl ₃) ¹⁹ F: CFCl ₃ / ¹ H: TMS: δ [ppm]	Ausbeute [%]
157 A	O	H	H	F	-74,5 (t, 8Hz)/4,2 (m, 2H); 3,95 (m, 4H)	87
158 A	O	CF ₃	H	F	-74,2/4,45 (m, 2H); 4,2 (m, 1H); 3,95 (m, 2H)	75
159 A	CH ₂	F	F	F	-74,2 (CF ₃); -118 (CF ₂)/3,8 (m, 2H); 2,4 (m, 4H)	91
160 A	-	Cl	F	Cl	-68,5 (2F); -120 (1F)	60

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1 (Methode A)

1-N-(1-Butylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol

5



10

15

Zur Lösung des Beispiels 51A (17,0 g; 72,3 mmol) in Dichlormethan (300 ml) tropft man bei RT unter Argon eine Lösung von n-Butylsulfonylchlorid (9,5 ml; 72,0 mmol) in Dichlormethan (100 ml) und läßt 1 h bei RT röhren. Nach Zugabe von Pyridin (11,7 ml; 140 mmol) läßt man über Nacht bei RT röhren. Die Reaktionsmischung wird nacheinander gewaschen mit Wasser, 1N Salzsäure (2×), Wasser (2×), getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird heiß aus Ethanol umkristallisiert und anschließend in Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von Aktivkohle wird filtriert, im Vakuum eingeengt und aus Methanol umkristallisiert.

20

Ausbeute: 12,7 g (49% d.Th.)

25

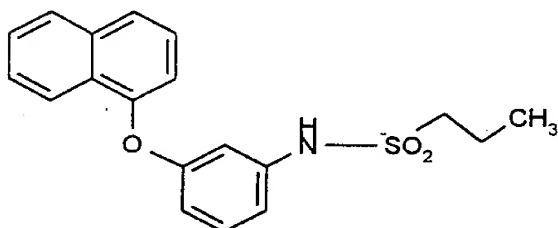
Smp.: 108–109°C

 $R_f = 0,32$ (IV)MS (DCI, NH_3): $m/z = 373$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)

Beispiel 2 und 3 (Methode B)

30

3-(Naphthyl-1-oxy)-1-N-(1-propylsulfonyl)-aminobenzol (Beispiel 2)

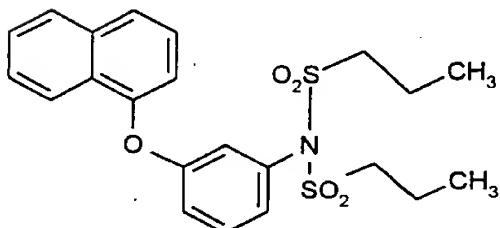


35

40

3-(Naphthyl-1-oxy)-1-Bis-N-(1-propylsulfonyl)aminobenzol (Beispiel 3)

45



50

55

Zur Lösung von Beispiel 45A (353 mg; 1,50 mmol) in Dichlormethan (10 ml) tropft man bei RT unter Argon 1-Propansulfonylchlorid (224 mg; 1,57 mmol) und Triethylamin (304 mg; 3,00 mmol) und läßt über Nacht bei RT röhren. Nach Zugabe von Dichlormethan (40 ml) wird mit Wasser (50 ml), 2 N Salzsäure (2 x 50 ml), 5%ige Schwefelsäure (70 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan : Ameisensäure (200 : 1) chromatographiert.

60

Ausbeute (Beispiel 2): 259 mg (51% d.Th.)

60

 $R_f = 0,40$ (XV)

65

MS (DCI, NH_3): $m/z = 359$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)

Ausbeute (Beispiel 3): 111 mg (16% d.Th.)

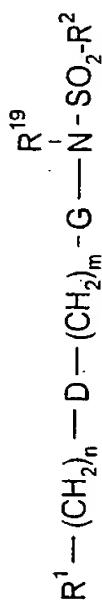
Smp.: 112°C

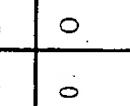
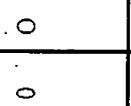
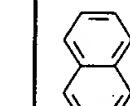
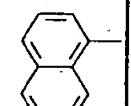
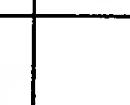
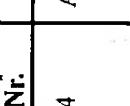
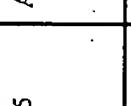
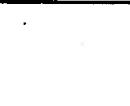
 $R_f = 0,48$ (XV)

MS (DCL, NH₃): m/z = 465 (M+NH₄)

In Analogie zur Herstellung der Beispiele 1 (Methode A) und der Beispiele 2 und 3 (Methode B) werden die in Tabelle 1 aufgeführten Beispiele hergestellt:

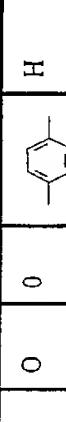
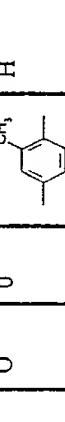
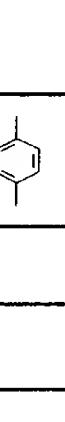
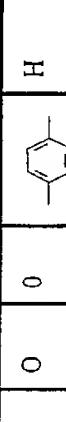
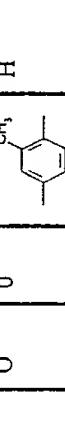
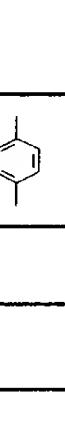
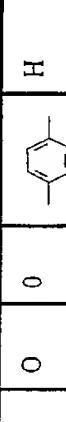
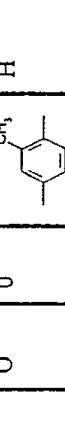
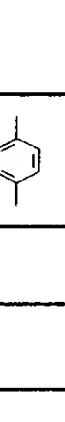
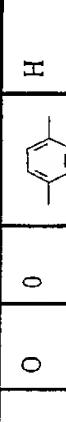
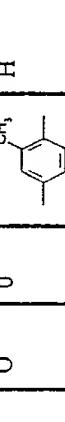
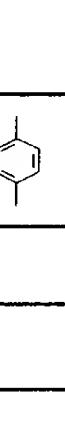
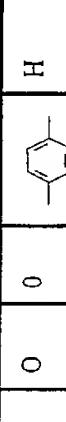
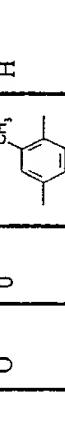
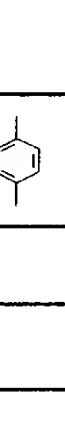
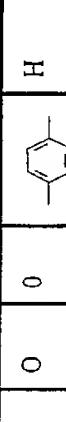
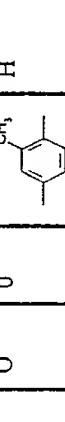
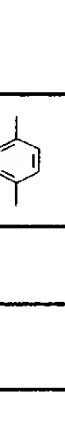
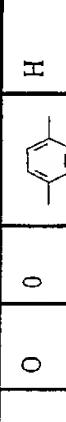
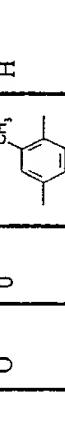
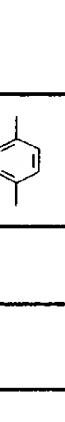
Tabelle 1:



Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
4	A		0	0	0		H	CH ₃	81	138-9	0,09 (IV)	331 (M+NH ₄) (B)
5	A		0	0	0		H	Et	66	125-6	0,13 (IV)	345 (M+NH ₄) (B)
6	A		0	0	0		H	nPr	84	150-1	0,56 (XVI)	359 (M+NH ₄) (B)
7	A		0	0	0		H	nBu	86	108	0,35 (IV)	373 (M+NH ₄) (B)
8	A		0	0	0		H	nBu	46	107	0,40 (IV)	407 (M+NH ₄) (B)

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbenten (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
9	A		0	0	0		H	nBu	84	105	0,43 (IV)	351 (M+NH ₄) (B)
10	A		0	0	0		H	nBu	66	88	0,38 (IV)	377 (M+NH ₄) (B)
11	A		0	0	0		H	nBu	75	121-2	0,87 (XVII)	423 (M+NH ₄) (B)
12	A		0	0	0		H	nBu	44	84	0,32 (IV)	375 (M+NH ₄) (B)
13	B		0	0	0		H		52	159	0,11 (IV)	490 (M+NH ₄) (B)
14	B		0	0	0		H		37	134	0,29 (X)	407 (M+NH ₄) (B)
15	A		0	0	0		H	nBu	81	130	0,16 (IV)	389 (M+NH ₄) (B)

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
16	A	CO ₂ nBu	0	0	0		H	nBu	85	64	0,28 (IV)	473 (M+NH ₄) (B)
17	B		0	0	0		H	nOct	52	79	0,40 (IV)	429 (M+NH ₄) (B)
18	A		1	0	0		H	nBu	43	120	0,31 (IV)	387 (M+NH ₄) (B)
19	A		1	0	0		H	nBu	49	135	0,25 (IV)	387 (M+NH ₄) (B)
20	A		0	0	0		H	nBu	89	89	0,29 (IV)	387 (M+NH ₄) (B)
21	A		0	0	0		H	iPr	32	123	0,73 (VII)	359 (M+NH ₄) (B)
22	B		0	0	0		H		45	121	0,61 (VI)	419 (M+NH ₄) (B)

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
23	B		0	0	0		H		51	91	0,45 (V)	399 (M+NH ₄) (B)
24	A		0	0	0		H		68	107	0,42 (IV)	387 (M+NH ₄) (B)
25	A		0	0	0		H		54	99-101	0,41 (IV)	421 (M+NH ₄) (B)
26	A		0	0	1		H		53	135	0,37 (IV)	392 (M+Na) (C)
27	A		0	0	1		H		39	-	0,41 (IV)	392 (M+Na) (C)
28	A		0	0	0		H		71	114	0,43 (IV)	421 (M+NH ₄) (B)
29	B		0	0	0		H		75	68-70	0,58 (VII)	472 (M+Na) (C)

5

10

15

20

25

30

35

40

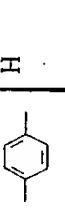
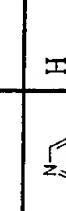
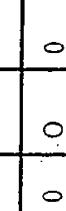
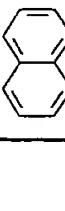
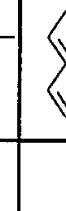
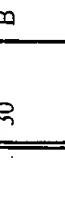
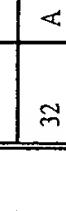
45

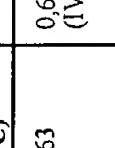
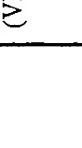
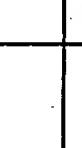
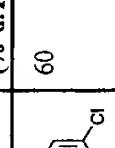
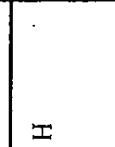
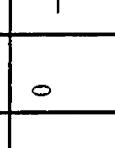
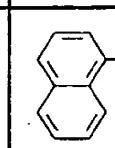
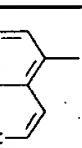
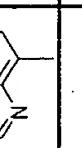
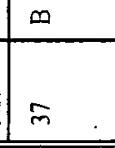
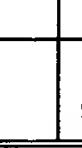
50

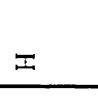
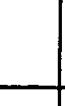
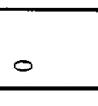
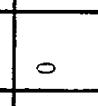
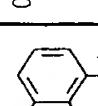
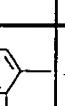
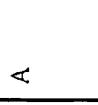
55

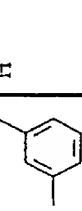
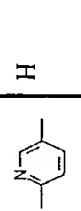
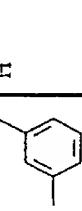
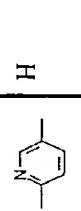
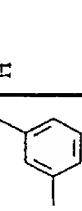
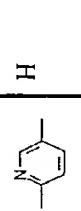
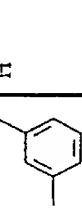
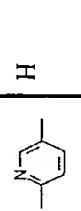
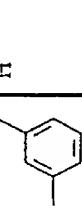
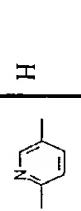
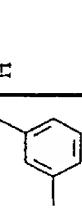
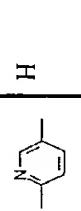
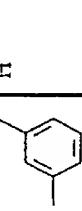
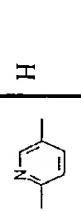
60

65

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Aushente (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
30	B		0	0	0		H	nPent	66	75	0,37 (IV)	387 (M+NH ₄) (B)
31	B		0	0	0		H	nHex	62	68	0,45 (IV)	401 (M+NH ₄) (B)
32	A		0	0	0		H	nBu	83	127-28	0,73 (VII)	357 (M+H) (B)
33	A		0	0	0		H		60	161-2	0,74 (VII)	391 (M+H) (B)
34	A		0	0	0		H	nBu	63	-	0,38 (X)	373 (M+NH ₄) (B)
35	A		0	0	0		H	nBu	83	103-4	0,20 (VII)	357 (M+H) (B)
36	B		0	0	0		H		72	104,5	0,51 (XVIII)	452 (M+NH ₄) (B)

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
37	B		0	0	0		H		60	163	0,66 (IV)	441 (M+NH ₄) (B)
38	A		0	0	0		H		70	150-1	0,27 (VII)	429 (M+H) (C)
39	A		0	0	0		H	nBu	81	171-3	0,70 (XIX)	358 (M+K) (B)
40	A		0	0	0		H		63	205-7	0,70 (XX)	392 (M+K) (B)
41	A		0	0	0		H		81	159	0,32 (IV)	452 (M+NH ₄) (B)
42	A		0	0	0		H		38	111	0,83 (VII)	385 (M+NH ₄) (B)
43	A		0	0	0		H	nBu	92	-	0,32 (IV)	452 (M+K) (C)

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
44	A		0	S	0		H	nBu	86	100	0,95 (VII)	389 (M+NH ₄) (B)
45	A		0	0	0		H	nBu	76	-	0,80 (X)	391 (M+NH ₄) (B)
46	B		0	0	0		H		59	108	0,44 (IV)	462 (M+K) (C)
47	B		0	0	0		H		27	146	0,41 (IV)	441 (M+NH ₄) (B)
48	B		0	0	0		H		71	141	0,12 (IV)	463 (M+K) (C)
49	B		0	0	0		H		16	178	0,38 (IV)	485,487 (M+NH ₄) (B)
50	B		0	0	0		H		56	95	0,43 (IV)	374 (M+NH ₄) (B)

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
51	A		0	0	0		H		77	139,5	0,28 (X)	407 (M+NH ₄) (B)
52	A		0	0	0		H	nPent	57	-	0,30 (X)	387 (M+NH ₄) (B)
53	B		0	0	0		H	nPent	39	140	0,19 (IV)	371 (M+H) (B)
54	B		0	0	0		-SO ₂ -Pent	nPent	20	100	0,68 (IV)	505 (M+H) (B)
55	B		0	0	0		H	nHex	56	-	0,69 (XXI)	401 (M+NH ₄) (B)
56	B		0	0	0		H	Et	41	108	0,48 (XV)	345 (M+NH ₄) (B)
57	B		0	0	0		-SO ₂ Et	Et	48	55	0,82 (XV)	437 (M+NH ₄) (B)

5

10

15

20

25

30

35

40

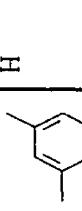
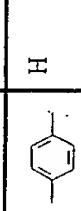
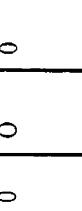
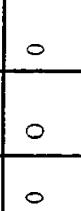
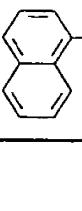
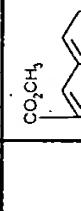
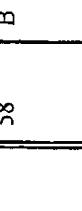
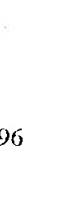
45

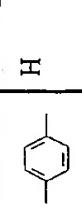
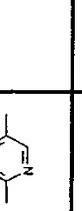
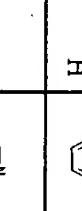
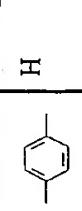
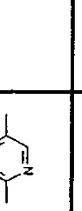
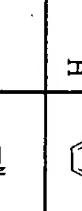
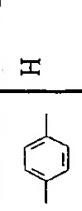
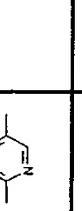
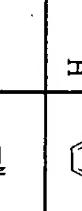
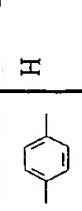
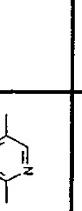
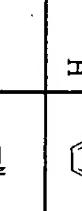
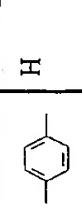
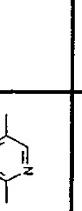
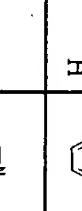
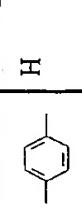
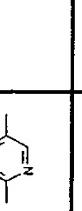
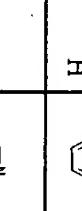
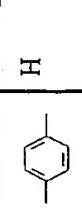
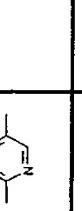
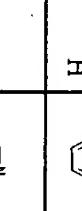
50

55

60

65

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
58	B		0	0	0		H	Me	60	-	0,35 (XV)	331 (M+NH ₄) (B)
59	B		0	0	0		-SO ₂ Me	Me	22	145	0,69 (XV)	409 (M+NH ₄) (B)
60	B		0	0	0		H	nBu	31	-	0,34 (VI)	431 (M+NH ₄) (B)
61	B		0	0	0		-SO ₂ nBu	nBu	38	114,6	0,74 (VI)	551 (M+NH ₄) (B)
62	B		0	0	0		H		8	165,7	0,58 (VI)	421 (M+NH ₄) (B)
63	B		0	0	0		H		41	141,2	0,58 (VI)	421 (M+NH ₄) (B)
64	B		0	0	0		H	nOct	51	-	0,64 (XV)	429 (M+NH ₄) (B)

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
65	A		0	0	0		H		58	115	0,58 (IV)	393 (M+NH ₄) (B)
66	A		0	0	0		H		89	-	0,69 (VII)	371 (M+H) (B)
67	A		0	0	0		H		69	156,5	0,71 (VII)	405 (M+H) (B)
68	A		0	0	0		H		79	-	0,29 (IV)	465 (M+NH ₄) (B)
69	A		0	NH	0		H		83	105-7	0,42 (VI)	372 (M+NH ₄) (B)
70	A		0	NH	0		H		61	100-2	0,42 (VI)	406 (M+NH ₄) (B)
71	A		0	0	0		H		43	-	0,45 (IV)	485,487 (M+NH ₄) (B)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

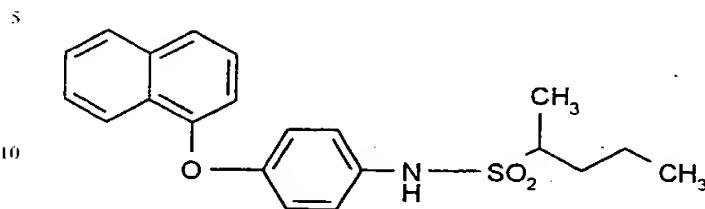
60

65

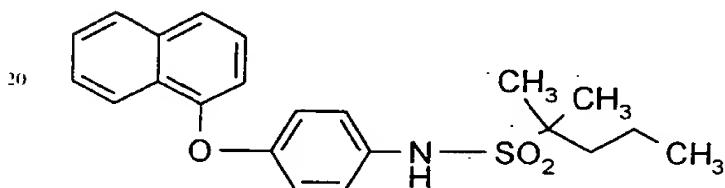
DE 197 40 785 A 1

Beispiele 72 und 73

1-N-[1-(Methyl)butylsulfonyl]amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol (Beispiel 72)



15 1-N-[1-(1,1-Dimethyl)butylsulfonyl]amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol (Beispiel 73)



Zur Lösung des Beispiels 1 (500 mg, 1,40 mmol) in THF (15 ml) tropft man unter Argon bei -70°C bis -78°C n-Butyllithium, 1,6 N in Hexan (1,84 ml; 2,94 mmol) und lässt 2 h bei -20°C bis -30°C röhren. Das Reaktionsgemisch wird auf -70°C bis -78°C abgekühlt und eine Lösung von Jodmethan (199 mg; 1,40 mmol) in THF (5 ml) wird bei dieser Temperatur zugetropft. Man lässt 1 h bei -70°C bis -78°C nachröhren und lässt den Ansatz auf RT erwärmen. Nach Zugabe von 1 N Salzsäure (10 ml) wird mit Ethylacetat (30 ml) verdünnt und geschüttelt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5%iger wässriger Natriumthiosulfatlösung (2 x 20 ml) und mit Wasser (3 x 40 ml) gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand (442 mg) wird in THF (10 ml) gelöst und nach Zugabe von Beispiel 1 (60,0 mg, 0,17 mol) wird bei -70°C bis -78°C unter Argon n-Butyllithium, 1,6 N in Hexan (1,8 ml; 2,94 mmol) zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 2 h bei 0°C gerührt, auf -70°C bis -78°C abgekühlt und eine Lösung von Jodmethan (199 mg; 1,40 mmol) in THF (5 ml) wird zugetropft. Nach einer Nachrührzeit von 1 h bei -70°C bis -78°C wird der Ansatz auf RT erwärmt und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Das Rohprodukt (523 mg) besteht aus einem Gemisch der Beispiele 72, 73 und 1 im Verhältnis 66 : 18 : 16. Die Abtrennung der Verbindungen 72 und 73 aus diesem Gemisch gelingt durch präparative HPLC (Säule: 250 x 20 mm gefüllt mit Kromasil 100, C-18, 5 μ M; Fluß: 15 ml/Min; Fließmittel: 25% Wasser, 75% Methanol; $T = 40^\circ C$).

Ausbeute (Beispiel 72): 222 mg (38% d.Th.)

Retentionszeit (HPLC): 7,07 min

MS (DCI, NH_3): $m/z = 387$ ($M+NH_4$)

Ausbeute (Beispiel 73): 59 mg (10% d.Th.)

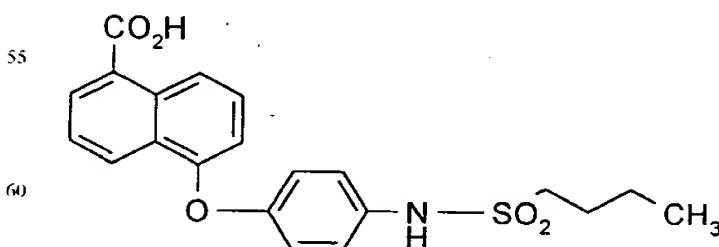
45 Smp.: 97–98°C

Retentionszeit (HPLC): 8,45 min

MS (DCI, NH_3): $m/z = 401$ ($M+NH_4$)

Beispiel 74

50 5-[4-(n-Butylsulfonyl)aminophenyl-1-oxy]-naphthalin-1-carbonsäure



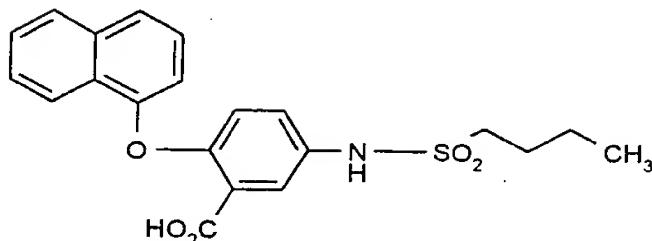
Zur Lösung des Beispiels 16 (4,10 g; 9,0 mmol) in Dioxan (20 ml) tropft man bei RT eine Lösung von Kaliumhydroxid (1,51 g; 27,0 mmol) in Wasser (10 ml) und lässt über Nacht bei RT röhren. Nach Zugabe von Wasser (100 ml) wird mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Die organische Phase wird verworfen und die wässrige Phase wird mit 2 N Salzsäure auf pH 3 gestellt. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt, mit Wasser (50 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 3,16 g (88% d.Th.)

Smp.: 19.3°C
 $R_f = 0.24$ (XXII)
 MS (DCl, NH₃): m/z = 417 (M+NH₄)

Beispiel 75

5

5-[N-(n-Butylsulfonyl)amino]-2-(naphthyl-1-oxy)benzoësäure



10

15

In Analogie zur Herstellung des Beispiels 74 wurde die Titelverbindung ausgehend von Beispiel 43 (3.74 g; 9.4 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 3.49 g (93% d.Th.)

Smp.: 162°C

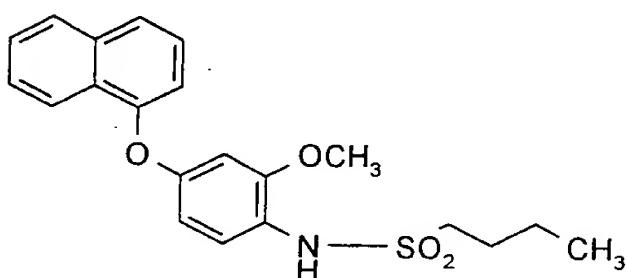
 $R_f = 0.22$ (XXII)MS (DCl, NH₃): m/z = 417 (M+NH₄)

25

Beispiel 76

30

1-[N-(n-Butylsulfonyl)amino]-2-methoxy-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



35

40

Eine Lösung des Beispiels 15 (463 mg; 1.25 mmol) in Aceton (10 ml) wird bei RT mit K₂CO₃ (345 mg; 2.50 mmol) und nach 10 min mit Jodmethan (177 mg; 1.25 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch lässt man 48 h bei RT röhren und destilliert das Lösemittel danach im Vakuum ab. Der Rückstand wird in Wasser (50 ml) aufgenommen und mit Ethylacetat (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (10 : 1) chromatographiert.

Ausbeute: 180 mg (39% d.Th.)

Smp.: 119°C

 $R_f = 0.35$ (IV)

MS (ESI): 424 (M+K)

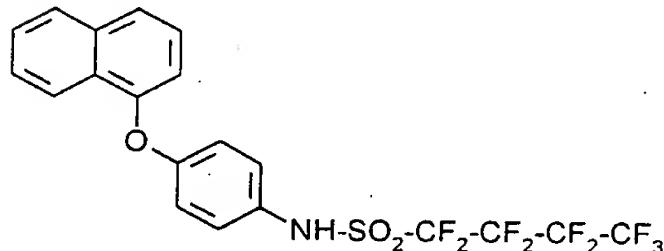
45

50

Beispiel 77

55

1-[N-(Nonafluorbutylsulfonyl)amino]-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



60

65

Zur Lösung der Verbindung aus Beispiel 51 A (1.20 g; 5.10 mmol) in THF (20 ml) tropft man unter Argon bei -70°C

DE 197 40 785 A 1

bis -75°C n-Butyllithium, 1.6 N in Hexan (3,50 ml; 5,61 mmol) und läßt 30 min nachröhren. Die entstandene Reaktionsmischung wird bei -70°C bis -75°C zu einer Lösung von Perfluorbutan-1-sulfotfluorid (1,54 g; 5,10 mmol) in THF (20 ml) getropft. Man läßt den Ansatz auf RT erwärmen, zieht das Lösemittel im Vakuum ab und nimmt den Rückstand in Dichlormethan (40 ml) auf. Man wäscht mit 1 N Salzsäure (2×40 ml), filtriert über Kieselgur, wäscht mit Wasser (40 ml), trocknet über Na_2SO_4 und zieht das Lösemittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (20 : 1) chromatographiert.

5 Ausbeute: 665 mg (25% d.Th.)

Smp.: 75°C

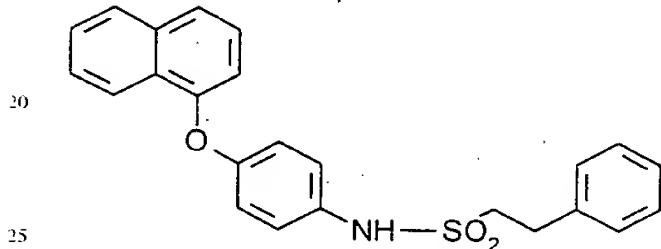
$R_f = 0,38$ (X)

10 MS (FAB): m/z = 517 (M)

Beispiel 78

4-(Naphthyl-1-oxy)-1-[N-(2-phenylethylsulfonyl)amino]benzol

15



30 Eine Lösung von Beispiel 22 (630 mg; 1,57 mmol) in Ethanol (30 ml) und THF (20 ml) wird mit 5% Palladium auf Aktivkohle (100 mg) versetzt und 43 h unter 3 bar H_2 hydriert. Nach dem Absaugen über Kieselgur wird das Lösemittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand an Kieselgel mit Petrolether : Diethylether (5 : 1) chromatographiert. Man erhält ein Gemisch der Beispiele 22 und 78 im Verhältnis 1,3 : 1 ($R_f = 0,74$ (II)), welches in Ethanol (20 ml) aufgenommen wird und erneut nach Zugabe von 5% Palladium auf Aktivkohle (100 mg) bei 40°C und 3 bar H_2 hydriert wird. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur abgesaugt, und das Lösemittel wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

35 Ausbeute: 260 mg (41% d.Th.)

Smp.: $109,5^{\circ}\text{C}$

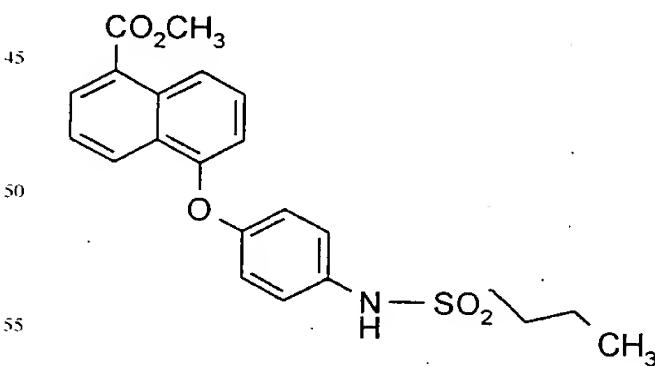
$R_f = 0,74$ (II)

35 MS (DCI, NH_3): m/z = 421 (M+ NH_4)

Beispiel 79

40

5-[4-(n-Butylsulfonyl)aminophenyl-1-oxy]-naphthalin-1-carbonsäuremethylester



60 Zur Suspension der Verbindung aus Beispiel 74 (1,25 g; 3,15 mmol) in Dichlormethan (14 ml) gibt man bei -10°C nacheinander Methanol (0,64 ml; 15,8 mmol), 4-N,N-Dimethylaminopyridin (38 mg; 0,32 mmol) und N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (0,66 g; 3,46 mmol) und läßt den Ansatz über Nacht unter Rühren auf RT erwärmen. Nach Zugabe von Dichlormethan wird mit Wasser (50 ml), ges. wäßrige NaHCO_3 -Lösung (2×50 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt.

Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (10 : 1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,94 g (72% d.Th.)

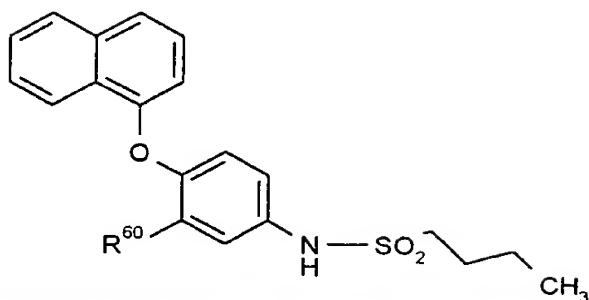
65 Smp.: 98°C

$R_f = 0,23$ (IV)

MS (DCI, NH_3): m/z = 431 (M+ NH_4)

In Analogie zur Herstellung des Beispiels 79 werden die in der Tabelle 2 aufgeführten Beispiele hergestellt:

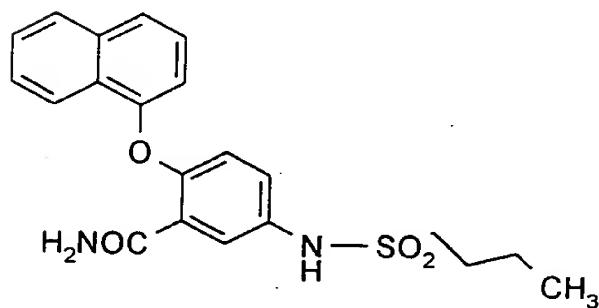
Tabelle 2



Bsp.-Nr.	R ⁶⁰	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
80	COO <i>i</i> Pr	21	109	0,28 (IV)	459 (M+NH ₄) (B)
81		56	142,5	0,27 (XXIV)	471 (M+H) (B)
82		25	84	0,28 (XXV)	428 (M+H) (C)
83		25	76	0,64 (XXV)	459 (M+Na) (C)

Beispiel 84

5-[N-(n-Butylsulfonyl)amino]-2-(naphthyl-1-oxy)benzoic acid amide



Zur Lösung des Beispiels 75 (799 mg; 2,00 mmol) und N-Methylmorpholin (0,33 ml; 3,00 mmol) in Ethylacetat (10 ml) tropft man bei -15°C unter Argon Isobutylchloroformiat (0,40 ml; 3,06 mmol) und lässt 1 h bei -15°C röhren. Anschließend wird 25%ige wässriger Ammoniak-Lösung (0,47 ml; 6,3 mmol) zugetropft und man lässt den Ansatz auf RT erwärmen. Nach Zugabe von Ethylacetat (80 ml) und THF (20 ml) wird mit 50%iger wässriger Na₂CO₃-Lösung (50 ml) und ges. NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird mit Ethylacetat / Diethylether (2 : 1, 6 ml) verrührt. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt, mit Di-

DE 197 40 785 A 1

thylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 630 mg (79% d.Th.)

Smp.: 214°C

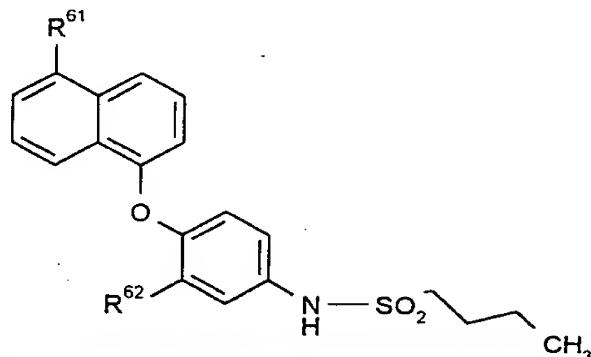
$R_f = 0,11$ (XXII)

5 MS (DCl, NH₃): m/z = 416 (M+NH₄)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 84 werden die in Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 3

10



15

20

25

Bsp.-Nr.	R ⁶¹	R ⁶²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
85	CONH ₂	H	32	206	0,45 (XXII)	416 (M+NH ₄) (B)
86	H	CONHCH ₃	82	204	0,11 (XXII)	430 (M+NH ₄) (B)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 29 A erfolgt die Herstellung der in Tabelle 4 aufgeführten Verbindungen:

40

Tabelle 4

45

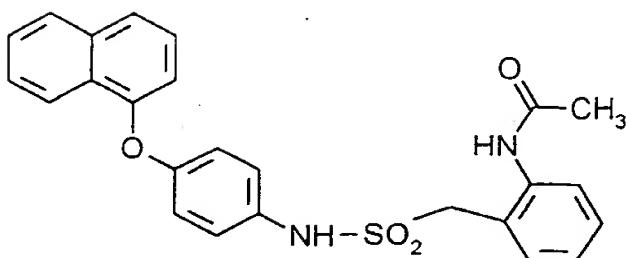
50

55

Bsp.-Nr.	Edukt Bsp.-Nr.	X	Y	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
87	36	NH ₂	H	57	103,5	0,50 (VII)	405 (M+H) (B)
88	41	H	NH ₂	70	182	-	405 (M+H) (C)

Beispiel 89

1-[N-(2-Acetylaminophenylmethylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



Zur Lösung der Verbindung aus Beispiel 87 (250 mg; 0.62 mmol) und Triethylamin (125 mg; 1.24 mmol) in Dichlormethan (5 ml) tropft man Acetylchlorid (49 mg; 0.62 mmol) und läßt 3 h bei RT röhren. Die Reaktionsmischung wird gewaschen mit Wasser (5 ml), 2 N Salzsäure (2 × 5 ml) und Wasser (5 ml), getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in THF (8 ml) aufgenommen, bei 0°C mit einer Lösung von $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (52 mg; 1.24 mmol) tropfenweise versetzt und über Nacht bei RT geröhrt. Das THF wird im Vakuum abgezogen und durch Zugabe von 1 N Salzsäure wird pH 2 eingestellt. Das Produkt wird mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt.

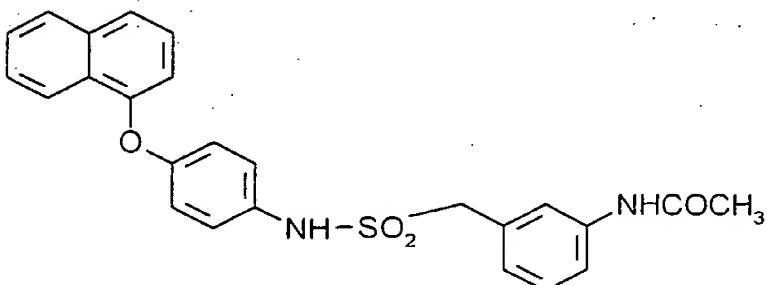
Ausbeute: 209 mg (75% d.Th.)

Smpl.: 173,5°C

 $R_f = 0,38$ (VII)MS (DCI, NH_3): $m/z = 464$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)

Beispiel 90

1-[N-(3-Acetylaminophenylmethylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)-benzol



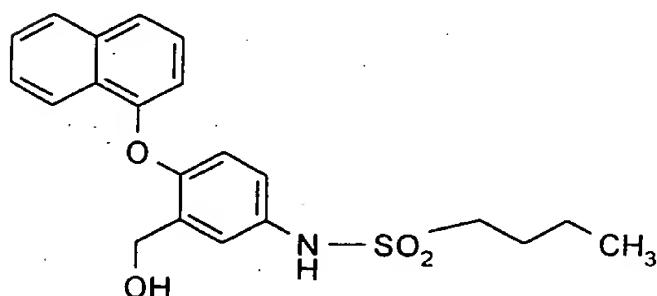
Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Herstellung von Beispiel 89 ausgehend von Beispiel 88 (500 mg; 1.23 mmol). Ausbeute: 232 mg (42% d.Th.)

Smpl.: 169°C

MS (DCI, NH_3): $m/z = 464$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)

Beispiel 91

1-[N-(butylsulfonyl)amino]-3-hydroxymethyl-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



Eine Lösung des Beispiel 43 (750 mg; 1.81 mmol) in THF (6 ml) tropft man unter Argon bei RT zu einer 1 N Lösung

DE 197 40 785 A 1

von Lithiumaluminiumhydrid in THF (2,0 ml; 2,0 mmol) und THF (5 ml) und läßt über Nacht bei RT röhren. Nach Zugabe von ges. wäßriger NH₄Cl-Lösung (30 ml) wird mit Ethylacetat (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeengt.

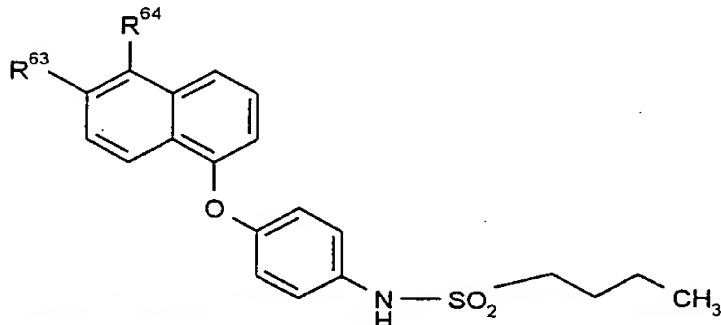
Ausbeute: 698 mg (100%)

5 R_f = 0,61 (VII)

MS (DCl, NH₃): m/z = 403 (M+NH₄)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 91 werden die in der Tabelle 5 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

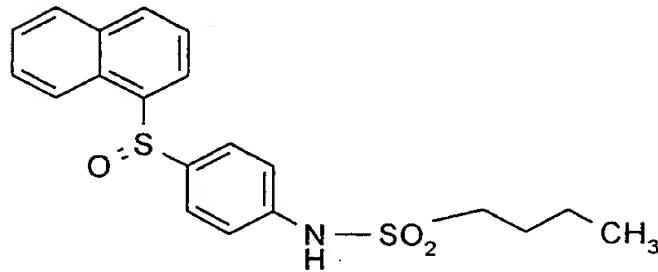
10 Tabelle 5



Bsp.-Nr.	R ⁶³	R ⁶⁴	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
92	CH ₂ OH	H	51	200	0,06 (IV)	403 (M+NH ₄) (B)
93	H	CH ₂ OH	91	-	0,13 (VI)	403 (M+NH ₄) (B)

Beispiel 94

40 1-Naphthyl-4-[N-(n-butylsulfonyl)amino]phenyl-sulfoxid



55 Eine Lösung des Beispiels 44 (500 mg; 1,34 mmol) in Dichlormethan (15 ml) wird mit m-Chlorperbenzoësäure, 80%ig (290 mg; 1,34 mmol) versetzt und über Nacht bei RT geröhrt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser (2 x 20 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 402 mg (78% d.Th.)

Smp.: 161°C

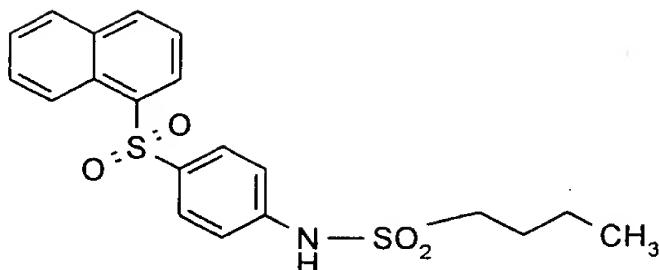
60 R_f = 0,40 (VII)

MS (ESI): m/z = 426 (M+K)

65

Beispiel 95

1-Naphthyl-4-[N-(n-butylsulfonyl)amino]phenyl-sulfon



Eine Lösung des Beispiels 44 (500 mg; 1,34 mmol) in Dichlormethan (15 ml) wird mit m-Chlorperbenzoësäure, 80%ig (580 mg; 2,68 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach Filtration wird das Filtrat mit Wasser (2 x 15 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Diethylether verrührt und anschließend an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (8 : 1) chromatographiert.

Ausbeute: 218 mg (40% d.Th.)

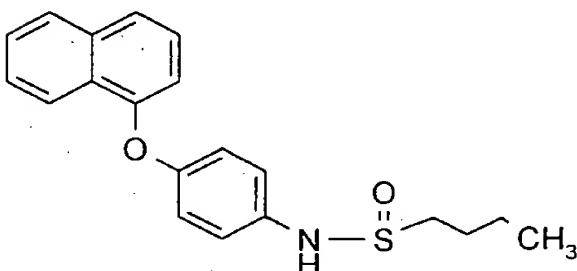
Smp.: 180°C

$R_f = 0,67$ (VII)

MS (ESI): m/z = 442 (M+K)

Beispiel 96

1-[N-(n-Butylsulfinylamino)-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



Zur Lösung des Beispiels 51A (3,50 g; 15,0 mmol) und Pyridin (2,40 g; 30,0 mmol) in Dichlormethan gibt man n-Butylsulfinylchlorid (2,20 g; 15,8 mmol; Herstellung nach JOC, 1968, 33, 2104) und lässt über Nacht bei RT röhren. Das Reaktionsgemisch wird in Dichlormethan (70 ml) und Wasser (30 ml) eingetragen und gerührt. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen getrocknet.

Ausbeute: 440 mg (9% d.Th.)

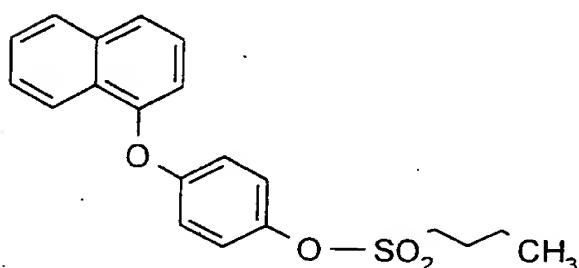
Smp.: 138–139°C

$R_f = 0,06$ (VI)

MS (ESI): m/z = 362 (M+Na)

Beispiel 97

1-(n-Butylsulfonyloxy)-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



Zur Lösung von Beispiel 56A (300 mg; 1,27 mmol) in Dichlormethan (10 ml) gibt man bei RT Triethylamin (0,35 ml;

DE 197 40 785 A 1

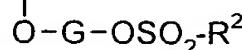
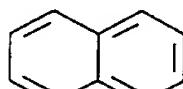
2,54 mmol) und 1-Butansulfonsäurechlorid (0,18 ml; 1,33 mmol) und läßt über Nacht bei RT röhren. Nach Zugabe von Dichlormethan (50 ml) wird mit Wasser (50 ml), 1 N Salzsäure (2 x 50 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Solvens im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol chromatographiert. Ausbeute: 384 mg (85% d.Th.)

5 $R_f = 0,44$ (Toluol)

MS (DCl, NH_3): m/z = 374 ($\text{M}+\text{NH}_4$)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 97 werden die in der Tabelle 6 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

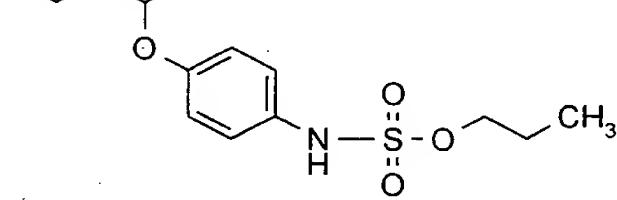
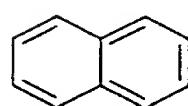
10 Tabelle 6



20 Bsp.-Nr.	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
25 98		nBu	80	-	0,43 (IV)	509 ($\text{M}+\text{NH}_4$) (B)
30 99		n-Pent	88	-	0,53 (Toluol)	388 ($\text{M}+\text{NH}_4$) (B)
35 100			29	90	0,43 (Toluol)	408 ($\text{M}+\text{NH}_4$) (B)
40 101		nBu	73	-	0,83 (IV)	388 ($\text{M}+\text{NH}_4$) (B)
45 102			87	-	0,82 (IV)	422 ($\text{M}+\text{NH}_4$) (B)

Beispiel 103

50 1-[N-(1-Propyloxysulfonyl)amino]-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



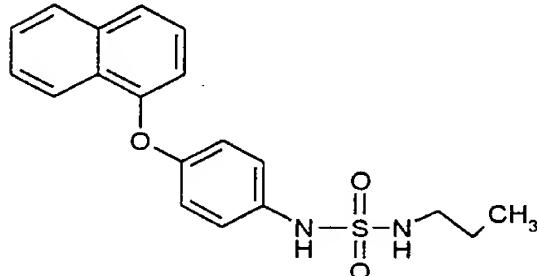
65 Die Verbindung aus Beispiel 58A (3,20 g; 10,0 mmol) wird in Toluol (80 ml) vorgelegt. Nach Zugabe von Phosphorpentachlorid (2,08 g; 10,0 mmol) wird die Reaktionsmischung innerhalb von 1 h langsam auf Rückflußtemperatur erwärmt und noch 1,5 h unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird abgekühlt auf RT, die Lösung von schwerlöslichen, viskosen Bestandteilen abdekantiert und im Vakuum eingeengt. Von den entstandenen Aminsulfonylchlorid (ca. 3,4 g) werden 1,73 g (ca. 5 mmol) in Dichlormethan (40 ml) aufgenommen und nacheinander versetzt mit Na_2CO_3 (3,0 g),

DE 197 40 785 A 1

Benzoltriethylammoniumchlorid (228 mg, 1,0 mmol) und 1-Propanol (301 mg; 5,0 mmol). Der Ansatz wird über Nacht zum Rückfluß erhitzt, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (12 : 1) chromatographiert.
 Ausbeute: 700 mg (39% d.Th.)
 Smp.: 95°C
 $R_f = 0,40$ (IV)
 MS (DCl; NH₃): m/z = 375 (M+NH₄)

Beispiel 104

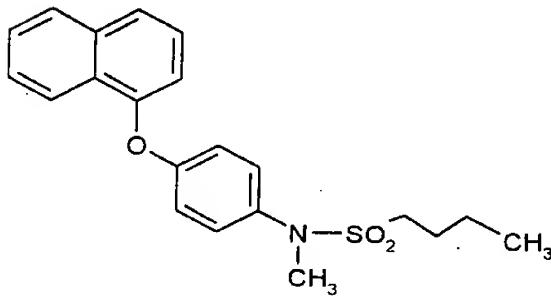
1-[N-(1-Propylaminosulfonyl)amino]-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Synthese des Beispiels 103 unter Verwendung von n-Propylamin statt n-Propylalkohol.
 Ausbeute: 280 mg (16% d.Th.)
 Smp.: 113–115°C
 $R_f = 0,38$ (IV)
 MS (DCl, NH₃): m/z = 374 (M+NH₄)

Beispiel 105

1-(N-1-Butylsulfonyl-N-methyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol

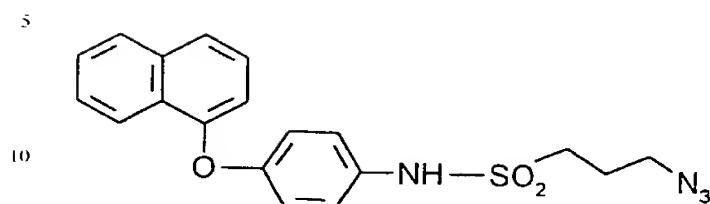


Methyljodid (0,18 ml; 2,8 mmol) wurde zu einer Mischung von 51A (500 mg; 1,41 mmol) und Kaliumcarbonat (389 mg; 2,81 mmol) in DMF (10 ml) zugefügt. Nach 30 min Rühren bei RT wurde die Reaktionslösung auf Wasser gegeben und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, um 190 mg eines Harzes zu ergeben, das sich allmählich verfestigte.
 Ausbeute: 190 mg (37% d.Th.)
 $R_f = 0,67$ (XVI)
 MS (DCl; NH₃): m/z = 387 (M+NH₄)

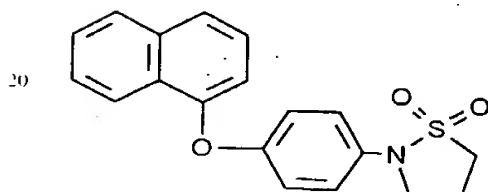
DE 197 40 785 A 1

Beispiel 106 und Beispiel 107

1-N-(4-Azido-1-propyl-sulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol (Beispiel 106)



15 N-(4-Naphthyl-1-oxy)phenyl-1,3-propansultam (Beispiel 107)



Zur Lösung des Beispiels 65 (15.51 g; 41.3 mmol) in DMSO (100 ml) wird mit Natriumazid (2.95 g; 45.4 mmol) versetzt und 15 h auf 80°C erhitzt. Nach Zugabe von Wasser (300 ml) wird mit Diethylether (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (200 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand an Kieselgel mit Toluöl : Diethylether (10 : 1) chromatographiert.

30 Ausbeute (Beispiel 106): 9.80 g (62% d.Th.)

Smp.: 77.5°C

 $R_f = 0.29$ (IV)MS (DCI, NH_3): $m/z = 400$ [$\text{M}+\text{NH}_4$]

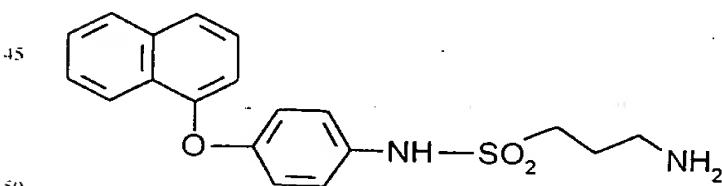
35 Ausbeute (Beispiel 107): 1.61 g (12% d.Th.)

Smp.: 150°C

 $R_f = 0.21$ (IV)MS (DCI, NH_3): $m/z = 357$ [$\text{M}+\text{NH}_4$]

Beispiel 108

40 1-N-(4-Amino-1-propylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



Eine Lösung des Beispiels 106 (4.76 g; 12.4 mmol) in Methanol (100 ml) wird mit 10% Palladium auf Aktivkohle (0.5 g) versetzt und 3,5 h bei 3 bar und Raumtemperatur hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und im Vakuum eingeengt.

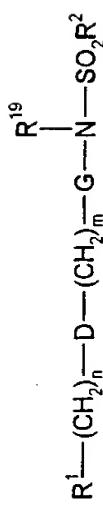
55 Ausbeute: 3.67 (83% d.Th.)

Smp.: 159°C

 $R_f = 0.08$ (XXIII)MS (DCI, NH_3): $m/z = 357$ ($\text{M}+\text{H}$)

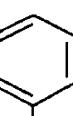
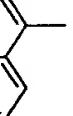
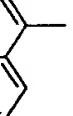
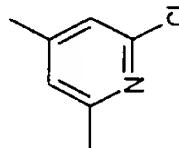
Die Herstellung der in Tabelle 7 aufgelisteten Beispiele erfolgt in Analogie zur Herstellung der Beispiele 1 bis 71 (Methoden A und B):

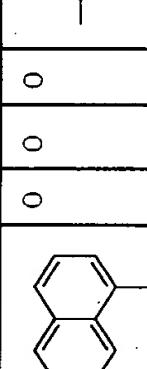
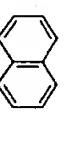
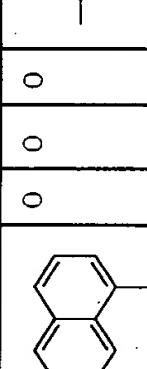
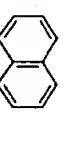
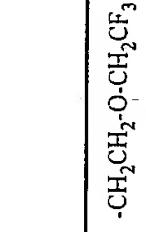
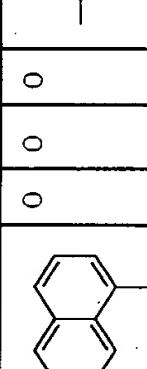
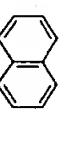
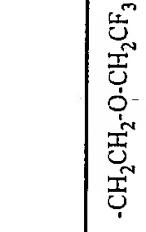
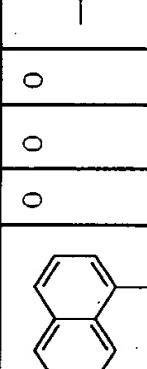
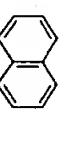
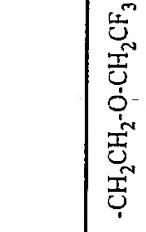
Tabelle 7:

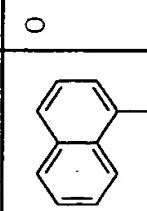
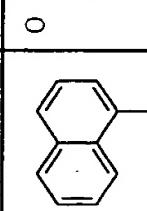
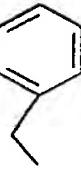
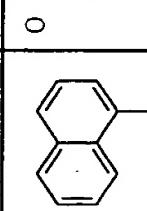
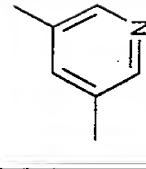


Bsp. Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
109	B		0	0	0		H	nBu	34	140	0,40 (XVI)	357 (M+H)(C)
110	B		0	0	0		H	nPent	34	119	0,42 (XVI)	371 (M+H)(C)
111	B		0	0	0		H		39	179	0,39 (XVI)	391 (M+H)(C)

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
112	A		0 0 0	H	nBu	20	0,51 (XVI)	357 (M+H) ^(B)
113	A		0 0 0	H	nBu	85	87-88	0,37 (CH ₂ Cl ₂) 441 (M+NH ₄) ^(B)
114	A		0 0 0	H		88	-	0,38 (CH ₂ Cl ₂) 475 (M+NH ₄) ^(B)
115	A		0 0 0	C ₆ F ₅	H	nBu	19	83-85 0,60 (CH ₂ Cl ₂) 441 (M+NH ₄) ^(B)

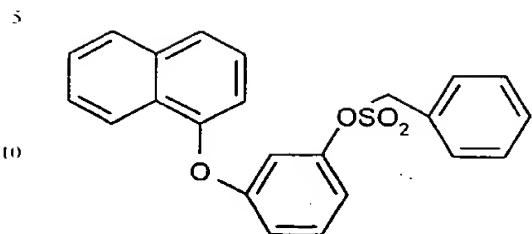
Bsp. Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	Q	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
116	A		0	0	0		H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	58	-	0,42 (CH ₂ Cl ₂)	427 (M+NH ₄) (B)
117	A		0	0	0		H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	78	106,7	0,53 (XV)	427 (M+NH ₄) (B)
118	A		0	0	0		H		44	77	0,65 (XVI)	425 (M+H) ⁺ (C)

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d. Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
119	A		0	0	0		H		33	80	0,74 (XVI)	533 (M+H) (C)
120	A		0	0	0		H		81	85	0,47 (XV)	443 (M+NH4) (B)
121	A		0	0	0		H		60	-	0,25 (IV)	443 (M+NH4) (B)
122	A		0	0	0		H		54	164-6	0,45 (XVI)	425 (M+H) (C)

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
123	A		0	0	0		H	nBu	68	166-8	0,50 (VII)	357 (M+H) (C)
124	A		0	0	0		H		29	235-7	0,50 (VII)	391 (M+H) (C)
125	A		0	0	0		H		74	150-2	0,54 (VII)	371 (M+H) (B)

Beispiel 126

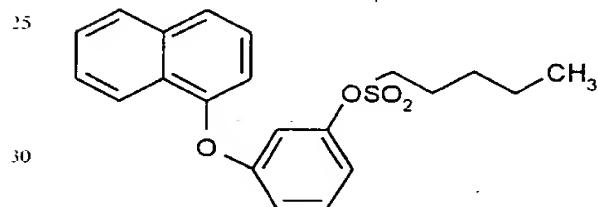
1-(Benzylsulfonyloxy)-3-(naphthyl-1-oxy)benzol



15 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des E von Beispiel 63A (0,709 g; 3.00 mmol).
 Ausbeute: 0,680 g (58% d.Th.)
 $R_f = 0,50$ (Toluol)
 MS (DCI, NH₃): m/z = 408 (M+NH₄)

Beispiel 127

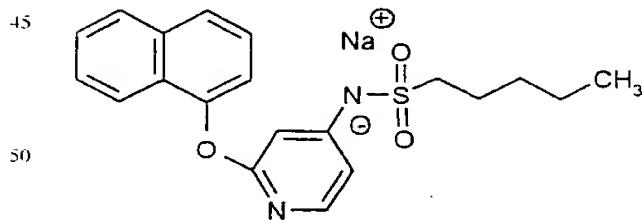
3-(Naphthyl-1-oxy)-1-(pentylsulfonyloxy)benzol



35 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 ausgehend von Beispiel 63A (0,709 g; 3.00 mmol).
 Ausbeute: 0,800 g (72% d.Th.)
 $R_f = 0,52$ (Toluol)
 MS (DCI, NH₃): m/z = 388 (M+NH₄)

Beispiel 128

2-(Naphthyl-1-oxy)-4-(pentylsulfonylamino)pyridin Natriumsalz



55 Eine Lösung des Beispiels 110 (0,227 g; 0,61 mmol) in Tetrahydrofuran (2 ml) wird bei Raumtemperatur unter Argon mit einer Lösung von Natriummethylat (0,033 g; 0,61 mmol) in MeOH (1,56 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wird noch 15 min gerührt und anschließend werden die Lösungsmittel im Vakuum abgezogen.
 Der Rückstand wird in Diethylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.
 Ausbeute: 0,240 g (99% d.Th.)
 $R_f = 168^\circ\text{C}$ (Zers.)

60 In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 128 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 8 aufgelisteten Verbindungen.

Tabelle 8

5

10

15

20

25

30

35

40

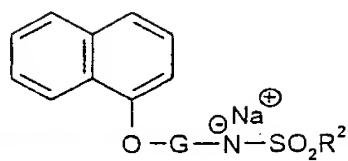
45

50

55

60

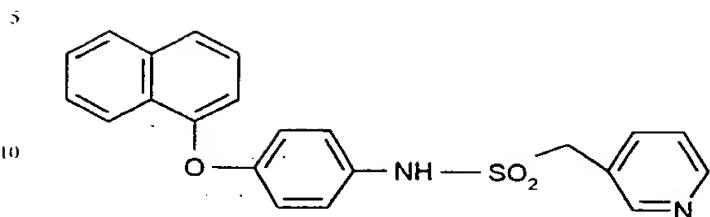
65



Bsp.	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)
129		n-Bu	99	165 (Z.)
130			96	170 (Z.)
131			64	118 (Z.)
132			98	72 (Z.)
133		nBu	93	160 (Z.)
134			89	180 (Z.)
135		nPent	91	210 (Z.)

Beispiel 136

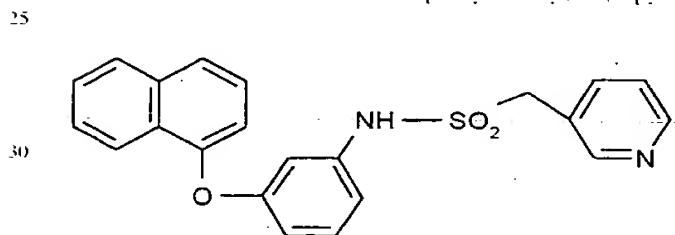
1-(Naphthyl-1-oxy)-4-(3-pyridylmethylsulfonylamino)benzol



Eine Lösung des Beispiels 48 (2,1 g; 5,0 mmol) in THF (40 ml) und Methanol (100 ml) wird mit Palladium, 10% auf Aktivkohle (0,5 g) versetzt und bei 3 bar 15 h hydriert. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt.
 15 Der Rückstand wird an Kieselgel und Toluol : Ethylacetat (2 : 1) chromatographiert. Ausbeute: 0,668 g (34% d.Th.)
 Smpl.: 174–76°C
 R_f = 0,13 (XVII)
 20 MS (ESI): m/z = 391 (M+H)

Beispiel 137

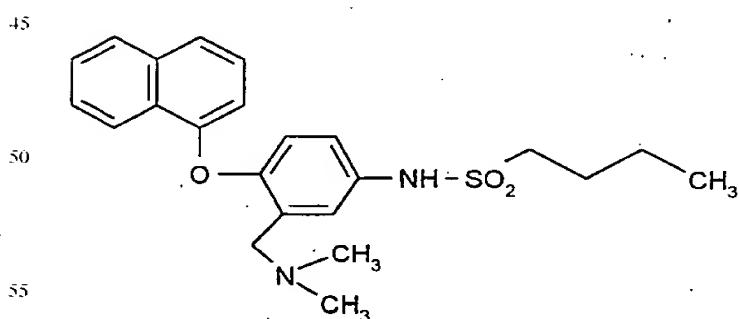
1-(Naphthyl-1-oxy)-3-(3-pyridylmethylsulfonylamino)benzol



35 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 136 ausgehend von Beispiel 118 (1,83 g; 4,2 mmol).
 Ausbeute: 1,43 g (85% d.Th.)
 R_f = 0,09 (XVI)
 MS (ESI): m/z = 391 (M+H)

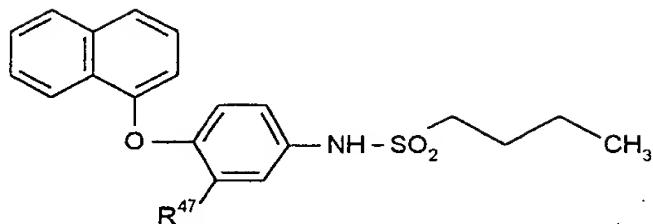
Beispiel 138

4-(n-Butylsulfonylamino)-2-(N,N-dimethylamino)methyl-1-(naphthyl-1-oxy)benzol



Eine Lösung des Beispiels 83 (0,200 g; 0,469 mmol) in THF (5 ml) wird bei Raumtemperatur unter Argon mit einer 1N-Lösung von LiAlH₄ in THF (0,94 ml; 0,94 mmol) versetzt und 18 h zum Rückfluß erhitzt.
 60 Nach Zugabe von Wasser (20 ml) wird die Reaktionsmischung mit Ethylacetat (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeengt.
 Ausbeute: 0,190 g (98% d.Th.)
 R_f = 0,77 (XXVI)
 MS (DCI, NH₃): m/z = 413 (M+H)
 65 In Analogie zur Herstellung des Beispiels 138 werden die in Tabelle 9 aufgelisteten Beispiele hergestellt.

Tabelle 9

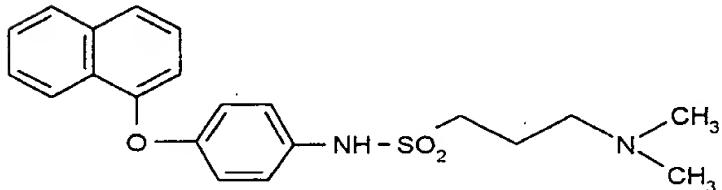


Bsp. Nr.	R ⁴⁷	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS [m/z]
139	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	97		0,60 (XXVI)	468 (M+H) (B)
140	a) -CH ₂ NHCH ₃ x HCl	12	120 (Z.)	0,40 (XXVI)	399 (M+H) (B)

a) anschließende Überführung ins Hydrochlorid mit einer gesättigten Lösung von HCl in Ether

Beispiel 141

1-[3-(N,N-Dimethylamino)propylsulfonyl]amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



Eine Lösung des Beispiels 108 (0,505 g; 1,40 mmol), Zink-(II)-chlorid (0,772 g; 5,70 mmol) und para-Formaldehyd (0,170 g; 5,70 mmol) in Dichlormethan (25 ml) wird 1 h unter Argon bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Natriumborhydrid (0,214 g; 5,70 mmol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

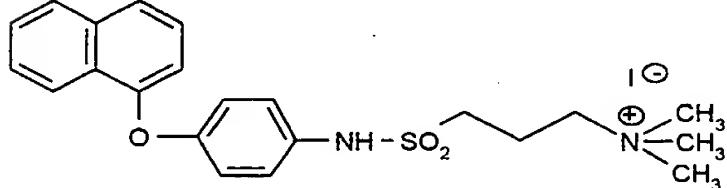
Nach Zugabe einer wässrigen 2,6N Ammoniak-Lösung (8,6 ml) wird mit Wasser (50 ml) verdünnt und zweimal mit CH₂Cl₂ (50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan : Ethanol (5 : 1) chromatographiert. Ausbeute: 0,107 g (20% d.Th.)

R_f = 0,60 (XVVI)

MS (DCI, NH₃): m/z = 385 (M+H)

Beispiel 142

3-[(4-(Naphthyl-1-oxy)-phenyl)aminosulfonyl]propyl-N,N,N-trimethylammonium iodid



DE 197 40 785 A 1

Eine Lösung des Beispiels 108 (1,07 g; 3,00 mmol) in THF (50 ml) wird bei Raumtemperatur mit Isodethan (0,43 g; 3,00 mmol) versetzt und 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,341 g (22% d.Th.)

5 Smpl.: >210°C (Z.)

MS (DCI, NH₃): m/z = 399 (M+H)

In Analogie zur Herstellung der Beispiele 1 (Methode A) und 2 (Methode B) werden die in Tabelle 10 aufgeführten Beispiele hergestellt.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

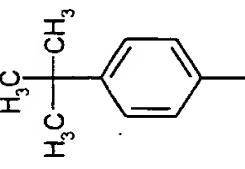
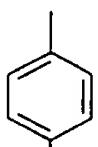
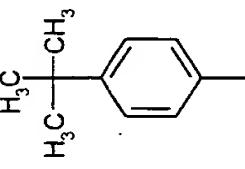
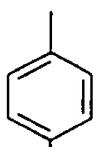
55

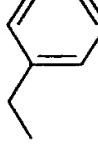
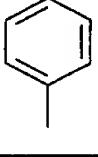
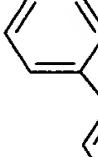
60

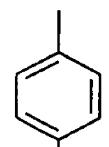
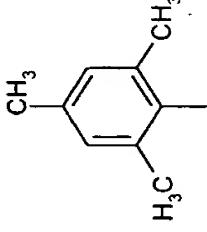
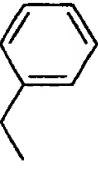
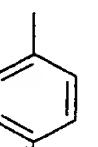
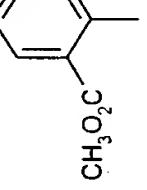
65

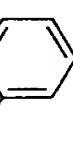
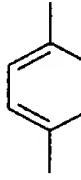
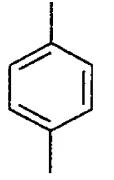
Tabelle 10 $R^1-O-G-NH-SO_2-R^2$

Bsp. Nr.	Methode	R^1	G	R^2	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R_f	MS m/z
143	A	CH_3O_2C		nBu	72	89,90	0,25 (VI)	386 (M+H) (C)
144	A			nBu	67	118,9	0,41 (VI)	404 (M+Na) (C)

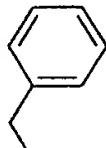
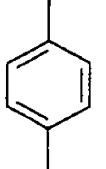
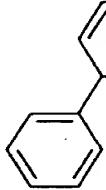
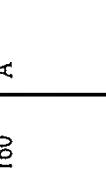
Bsp. Nr.	Methode	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
145	A			nBu	88	84,5	0,39 (VI)	384 (M+Na) (C)
146	A				80	129,30	0,40 (VI)	418 (M+Na) (C)

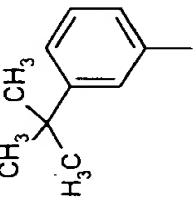
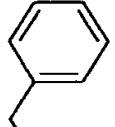
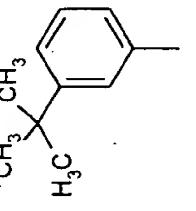
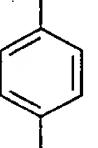
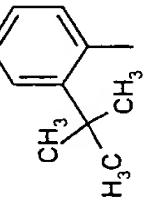
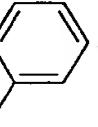
Bsp. Nr.	Methode	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
147	A				97	133-4	0,43 (VII)	438 (M+Na) (C)
148	A				54	76-8	0,31 (VII)	420 (M+Na) (C)
149	A				80	82-5	0,46 (VII)	404 (M+Na) (C)

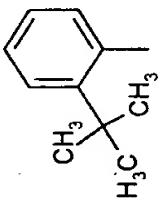
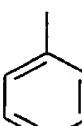
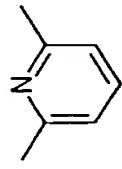
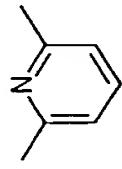
Bsp. Nr.	Methode	R ¹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
150	A		nBu	42	121-3	0,50 (VI)	370 (M+Na) (C)
151	A			52	124-6	0,51 (VI)	404 (M+Na) (C)
152	A			nBu	42	71-3	0,31 (VI)
							386 (M+Na) (C)

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
153	A				69	109-12	0,30 (VI)	420 (M+Na) (C)
154	A			nBu		47-8	0,41 (VI)	370 (M+Na) (C)
155	A			nBu		75-6	0,41 (VI)	342 (M+Na) (C)

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
156	A	<chem>H3C-c1ccc(cc1)C</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	84	115-6	0,39 (VI)	376 (M+Na) (C)
157	A		<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>nBu</chem>	87	107-8	0,44 (VI)	356 (M+Na) (C)
158	A		<chem>Cc1ccccc1</chem>	<chem>Cc1ccccc1</chem>	82	110-1	0,39 (VI)	390 (M+Na) (C)

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
159	A				65	157,5-8,5	0,38 (VI)	438 (M+Na) (C)
								
								
160	A							

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
161	A			82	105-6	0,52 (VI)	394 (M-H) (C)
162	A			nBu	90	0,50 (VI)	360 (M-H) (C)
163	A				86	97,5,9	394 (M-H) (C)

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	R ²	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
164	A		nBu		76	75-6	0,48 (VI)	360 (M-H) (C)
165	B				8,3	151	0,16 (XXVIII)	391 (M+H) (C)
166	B				5,2	154,5	0,51 (VII)	392 (M+H) (B)

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
167	B			nBu	16	141-2	0,54 (VII)	358 (M+H) (C)
168	A			nBu	82	63-4	0,44 (VI)	318 (M-H) (C)
169	A			nBu	96	-	0,44 (VI)	346 (M-H) (C)

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	G	R ²	Ausbente (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
170	A			nBu	42	96,7	0,47 (VI)	388 (M-H) (C)
171	A			nBu	25	-	0,26 (XXX)	431 (M+NH ₄) (B)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

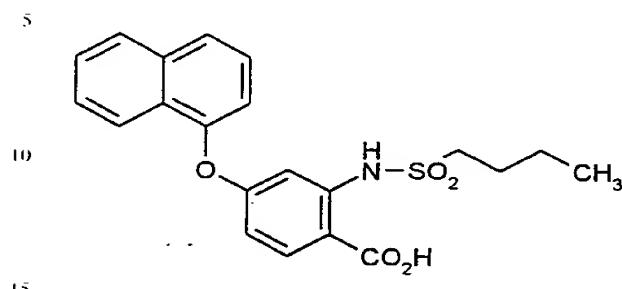
55

60

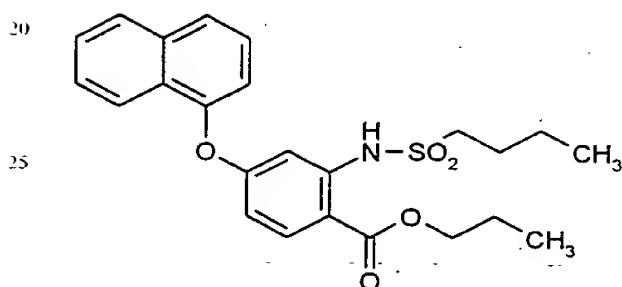
65

Beispiele 172 und 173

2-N-(n-Butylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzoësäure (Beispiel 172)



2-N-(n-Butylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzoësäure-n-propylester (Beispiel 173)



Eine Lösung von Beispiel 172 (0.500 g, 1.21 mmol) in 6 ml n-Propanol wurde mit 1N-Natronlauge (2.50 ml) versetzt und über Nacht bei 85°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser gegossen, dreimal mit Essigester extrahiert, sauer gestellt und nochmals mit Essigester extrahiert. Alle Essigesterphasen wurden vereinigt, am Vakuum eingeengt und über Kieselgel chromatographiert.

35 Bsp.-Nr. 172: Ausbeute: 0,213 g (42% d.Th.)

Smp.: 145–146°C

R_f : 0.35 (XXV)

MS (ESI): m/z = 400 (N+H)

38 Bsp.-Nr. 173: Ausbeute: 0,195 g (36,5% d.Th.)

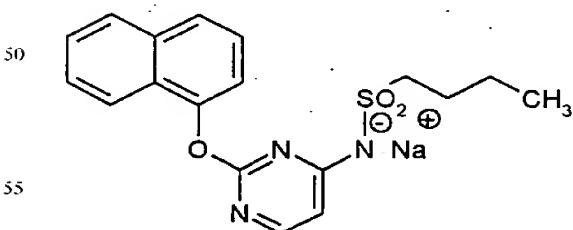
40 gelbes Öl

R_f : 0,63 (IV)

MS (ESI): m/z = 364 (M+Na)

Beispiel 174

45 Natriumsalz von 4-N-(n-Butylsulfonyl)amino-2-(naphthyl-1-oxy)pyrimidin



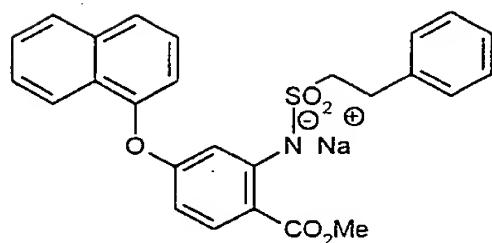
Beispiel 167 (0,310 g; 0,84 nmol) wurde in THF (2 ml) gelöst und mit 1N-Natronlauge (0,84 ml) versetzt. Das THF wurde im Vakuum abgezogen, die resultierende Lösung lyophilisiert.

60 Ausbeute: 0,317 g weißes Pulver (100% d.Th.)

R_f = 0,47 (VII)

Beispiel 175

Natriumsalz von 2-N-(Benzylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzoësäuremethylester



In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde aus Beispiel 82A (0,590 g; 2,01 mmol) 2-N-(Benzylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzoësäuremethylester hergestellt. Das chromatographierte Produkt (0,274 g) wurde in THF (3 ml) gelöst und mit Natriummethyllat (0,033 g, 0,61 mmol) versetzt. Die Suspension wurde durch Zugabe von Methanol (5 ml) vollständig gelöst, die Lösung wurde eingeeengt, der feste Rückstand wurde mit wenig Methanol digeriert und abgesaugt.

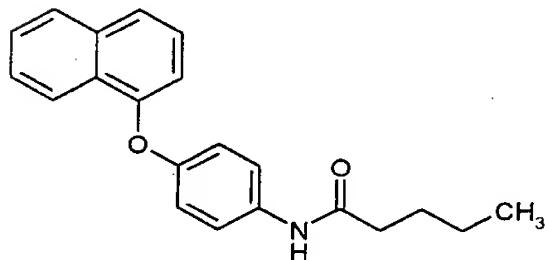
Ausbeute: 0,186 g weißer Feststoff (20% d.Th.)

R_f : 0,67 (IV)

MS (korrespondierende Säure, DCI/NH₃): m/z = 465 (M+Na)

Beispiel 176

1-(Naphthyl-1-oxy)-4-N-(n-pentanoyl)aminobenzol



Zu einer Lösung von Beispiel 51A (2,0 g; 8,5 mmol) und Valenansäurechlorid (1,0 ml; 8,5 mmol) in Methylenechlorid (20 ml) wurde Pyridin (1,0 ml, 3 mmol) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Wasser gegossen und mit Methylenechlorid extrahiert (2 x). Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (2 x), über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der resultierende Feststoff wurde mit Ether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2,37 g (87% d.Th.)

Smp.: 80°C

R_f = 0,57 (XVI)

MS (DCI/NH₃): m/z = 320 (M+H)

In Analogie zu Beispiel 176 wurden die in Tabelle 11 aufgeführten Beispiele hergestellt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

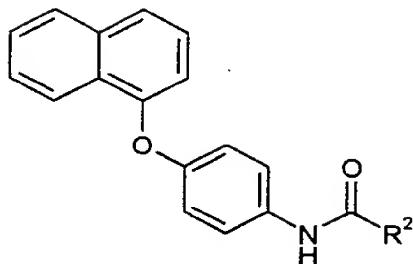
50

55

60

65

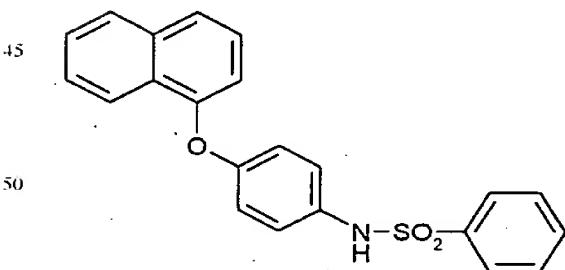
Tabelle 11



Bsp.-Nr.	R ²	Ausbeute (%)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
177		64	163	0,30 (IV)	346 (M+H) (B)
178		82	134	0,25 (IV)	330 (M+H) (B)
179	-CH ₂ -O-CH ₃	63	85	0,12 (IV)	308 (M+H) (B)

Beispiel 180

1-(Naphthyl-1-oxy)-4-N-(phenylsulfonyl)aminobenzol

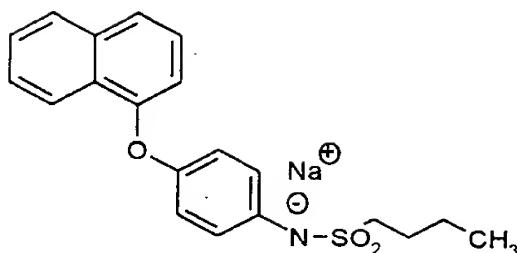


55 In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde aus Beispiel 51A (2,0 g; 8,5 mmol) Beispiel 180 hergestellt.
 Ausbeute: 2,35 g (74% d.Th.)
 Smp.: 143–4°C
 R_f = 0,25 (IV)
 MS (DCI/NH₃): m/z = 393 (M+NH₄)

60

Beispiel 181

1-N-(1-Butylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol Natriumsalz



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 128 ausgehend von Beispiel 1 (0,500 g; 1,41 mmol).

Ausbeute: 0,479 mg (91% d.Th.)

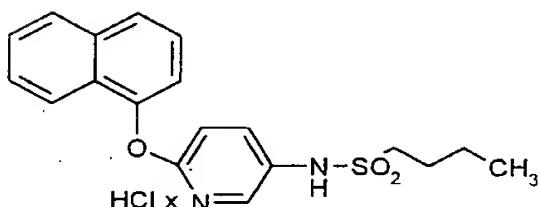
Smp.: >210°C

R_f = 0,32 (IV, korrespondierende Säure)

MS (korrespondierende Säure DCl, NH₃): m/z = 373 (M+NH₄)

Beispiel 182

5-(N-Butylsulfonyl)amino-2-(1-naphthyl-1-oxy)pyridin-hydrochlorid



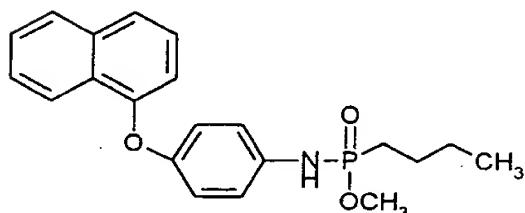
Eine Lösung des Beispiels 32 (0,500 g; 1,40 mmol) in THF (10 ml) wird mit einer 2,6-N-Lösung von HCl in Diethylether (0,77 ml; 2,0 mmol) versetzt, 10 Minuten gerührt und im Vakuum eingeengt bis das Produkt auszufallen beginnt. Nach Zugabe von Diethylether wird das Produkt abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,550 g (100% d.Th.)

Smp.: 136–38°C

Beispiel 183

n-Butanphosphonsäuremethylester-N-(4-(naphthyl-1-oxy)phenyl)amid



Zur Lösung von n-Butanphosphonsäuredichlorid (2,00 g; 11,9 mmol) und Triethylamin (2,30 g; 22,8 mmol) in Toluol (40 ml) tropft man unter Argon bei 0 bis 5°C eine Lösung von Methanol (0,365 g; 11,4 mmol) in Toluol (10 ml) und lässt 2h bei dieser Temperatur nachröhren. Das Reaktionsgemisch wird unter Argon filtriert und das Filtrat wird nacheinander bei Raumtemperatur mit Triethylamin (2,30 g; 22,8 mmol) und einer Lösung der Verbindung aus Beispiel 51A (2,35 g; 10,0 mmol) in Toluol (10 ml) versetzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur röhren und trägt das Reaktionsgemisch in Ethylacetat (100 ml) ein und extrahiert mit Wasser (3 × 50 ml). Die organische Phase wird getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert mit Toluol : Ethylacetat (1 : 1). Das so erhaltene Produkt wird in Ether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2,60 g (70% d.Th.)

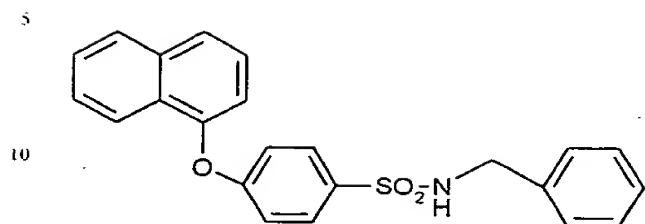
Smp.: 119–20°C

R_f = 0,14 (VII)

MS (DCl, NH₃): m/z = 387 (M+NH₄)

Beispiel 184

4-(Naphthyl-1-oxy)-benzol-sulfonsäure-N-benzylamid



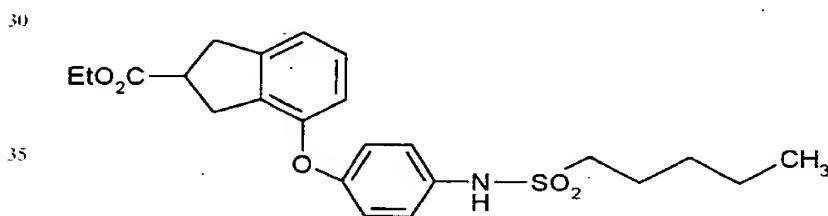
15 1-Naphthol (10.7 g; 74 mmol) und Kaliumcarbonat (20.5 g; 148 mmol) werden in DMF (200 ml) vorgelegt und 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 4-Fluor-benzolsulfonsäure-N-benzylamid (19.6 g; 74 mmol; Bull. Soc. Chim. Fr. 1961, 488) wird die Reaktionsmischung über Nacht bei 80°C und 5 h bei 120°C gerührt. Das DMF wird anschließend im Vakuum abkondensiert, der Rückstand wird mit Wasser versetzt und viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (10 : 1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird mit Diethylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

20 Ausbeute: 3,45 g (12% d.Th.)
Smp.: 144–46°C
 R_f = 0,39 (IV)
MS (ESI): m/z = 390 (M+H)

25

Beispiel 185

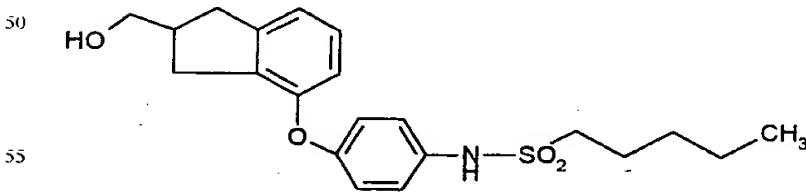
1-N-(n-Pentyl sulfonyl)amino-4-(2-ethoxycarbonylindan-4-oxy)benzol



40 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 98A (0,546 g; 1,84 mmol) und 1-Pentansulfonsäurechlorid (0,313 g; 1,84 mmol).
Ausbeute: 0,432 g (70% d.Th.)
 R_f = 0,45 (VII)
MS (ESI): m/z = 432 (M+H)

Beispiel 186

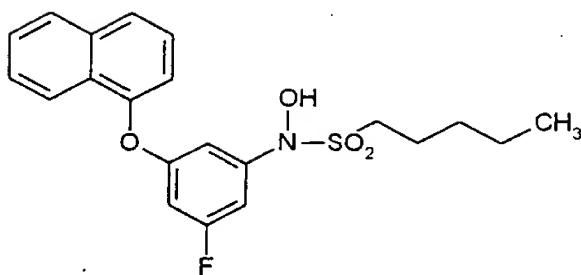
1-N-(n-Pentylsulfonyl)amino-4-(2-hydroxymethylindan-4-oxy)benzol



60 Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Herstellung des Beispiels 91 ausgehend von Beispiel 185 (0,260 g; 0,60 mmol).
Ausbeute: 0,209 g (87% d.Th.)
 R_f = 0,56 (VII)
MS (ESI): m/z = 412 (M+Na)

Beispiel 187

N-(3-Fluor-(5-naphthyl-1-oxy)-phenyl)-N-hydroxy-1-pentan-sulfonsäurechlorid



5

10

15

Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 101A (1.29 g; 5,10 mmol) und 1-Pentansulfochlorid (0,91 g; 5,36 mmol).

Ausbeute: 0,24 g (12% d.Th.)

$R_f = 0,27$ (X)

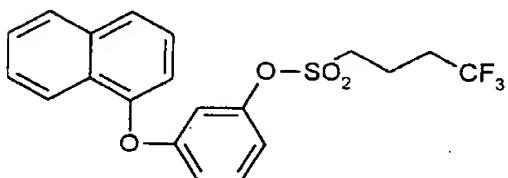
MS (FAB): m/z = 404 (M+H)

20

25

Beispiel 188

1-[(4,4,4-Trifluor-1-butyl)sulfonyloxy]-3-(naphthyl-1-oxy)benzol



30

35

Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 ausgehend von Beispiel 63A (0,709 g; 3,00 mmol).

Ausbeute: 1,10 g (89% d.Th.)

$R_f = 0,50$ (XXX)

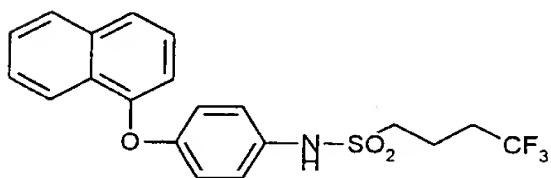
MS (DCI/NH3): m/z = 428 (M+NH4)

40

45

Beispiel 189

5-[(4,4,4-Trifluor-1-butyl)sulfonylamino]-2-(naphthyl-1-oxy)-pyridin



50

55

Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 43A (0,945 g; 4,00 mmol).

Ausbeute: 1,20 g (75% d.Th.)

Smp.: 136-137°C

$R_f = 0,69$ (VII)

MS (DCI/NH3): m/z = 411 (M+H)

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 werden die in Tabelle 12 aufgeführten Beispiele hergestellt:

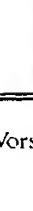
60

65

Tabelle 12

 $R^1-O-G-NH-SO_2-R^2$

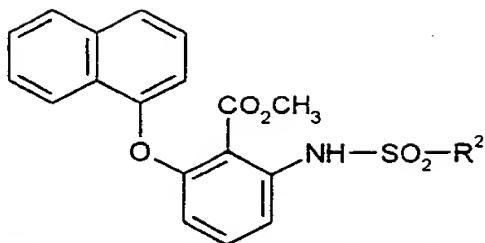
Bsp.-Nr.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
190				21	224	0,48 (XXXII)	447 (M+H) (E)
191			n-Bu	13	184	0,63 (XXXIII)	413 (M+H) (E)
192				14	85	0,55 (XXXIV)	409 (M+H) (E)
193			n-Bu	12	-	0,65 (XXVII)	403 (M+H) (C)

Bsp.-Nr.	R ¹	R ²	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
194				18	-	0,73 (VII)	437 (M+H) (C)
195				50	80 (Zers.)	0,17 (VII)	403 (M-Cl) (B)
196				72	120 (Zers.)	0,17	437 (M-Cl) (B)

a) mit HCl / Diethylether als Hydrochlorid ausgefällt

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 2 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 13 aufgelisteten Verbindungen.

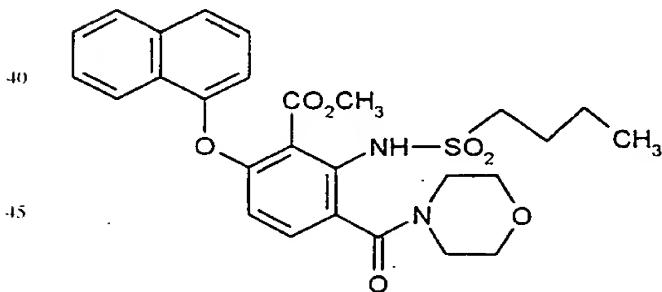
Tabelle 13



Bsp.	R ²	Aus-beute %	Smp.(°C)	Rf	MS (m/z)
197	nBu	49	92-3	0,23 (XXX)	436 (M+Na) (C)
198	Bzl	14	112-3	0,44 (XXX)	470 (M+Na) (C)
199	nPent	39	88-89	0,52 (XXXVI)	428 (M+H) (C)
200	CF ₃	18	Öl	0,27 (XI)	490 (M+Na) (C)

Beispiel 201

35 2-(n-Butylsulfonylamino)-4-(1-Naphthoxy)-benzoesäuremorpholinamid



50 Zu einer Lösung von Beispiel 172 (0,420 g, 1,05 mmol) und Morpholin (90 µl; 11 mmol) in DMF (5 ml) wurden Triethylamin (1,8 ml; 13 mmol) und 20% Propanphosphonsäureanhydrid/ Ethylacetat (1,04 ml; 1,58 mmol) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe der gleichen Mengen Morpholin, Triethylamin und Propanphosphorsäureanhydridlösung und Rühren über Nacht wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, eingeengt, der Rückstand

55 wurde über Kieselgel chromatographiert (Methylenchlorid:Methanol = 30 : 1). Umkristallisation aus Methanol ergab weiße Kristalle.

Ausbeute: 33 mg (6,29% d. Th.)

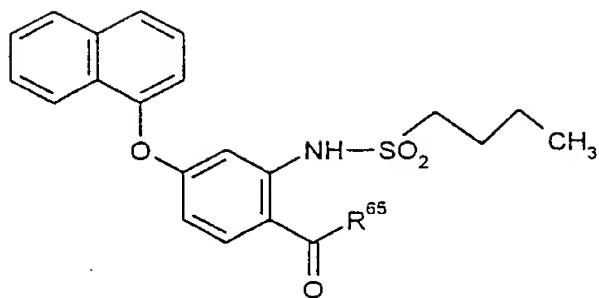
Fp.: 105-108°C

Rp: 0,55 (XXV)

60 MS: 469 (M+H) (B)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 201 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 14 aufgelisteten Verbindung.

Tabelle 14

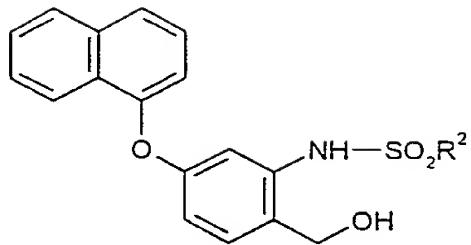


Bsp.	R ⁶⁵	Aus-beute(%)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
202		3,18	Öl	0,23(XXV)	482(M+H)(C)
203		5,1	Öl	0,53(XXVI)	470(M+H)(C)
204		9,0	Öl	0,64(XXV)	457(M+H)(B)
205 ^{a)}		74	190 (Zers.)		482(M-Cl)

a) hergestellt durch Behandlung von Beispiel 202 mit 1N HCl/Ether.

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 91 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 15 aufgelisteten Verbindungen.

Tabelle 15



15

Bsp.	R ²	Aus-beute (%)	Smp.(°C)	R _f	MS (m/z)
206	nBu	81		0,45 (XXVII)	403 (M+NH ₄) (B)
207	Bzl	82	Öl	0,45 (XXX)	437 (M+NH ₄) (B)

25

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 16 aufgelisteten Verbindungen.

30

35

40

45

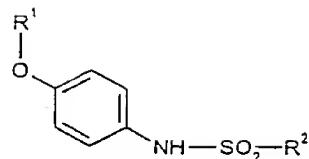
50

55

60

65

Tabelle 16



5

10

Bsp. ^{a)}	R ¹	R ²	Aus-beute (%)	Smp. (°C)	R _T	MS (m/z)
208		CF_3	33	196-7	0,79 (XXVI)	457(M-Cl) (C)
209		C_2F_5	29	219-20	0,76 (XXVI)	507(M-Cl) (C)
210		nPent	15	143-4	0,23 (IV)	389(M-Cl) (C)
211		Bzl	13	192-4	0,21 (IV)	409(M-Cl) (C)
212		1-Naphth	20	207-10	0,28 (IV)	445(M-Cl) (C)
213		nPent	32		0,24 (XXV)	417(M-Cl) (C)

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

a) hergestellt durch Behandlung des korrespondierenden Amins mit 1N HCl/Ether

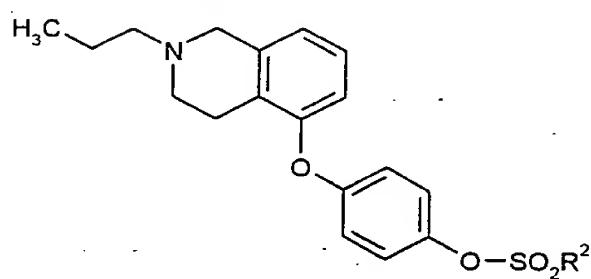
In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 97 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 17 aufgelisteten Verbindungen.

Tabelle 17

5

 $\times \text{HCl}$

10



15

20

25

30

35

40

45

Bsp. ^{a)}	R ²	Aus-beute (%)	Smp.(°C)	R _f	MS (m/z)
214	nPent	31	151,5-152,5	0,38 (XXXVII)	418 (M-Cl) (C)
215	Bzl	48	164-168,5	0,27 (XXXVII)	438 (M-Cl) (C)
216		50	171-2	0,24 (XXXVII)	458 (M-Cl) (C)
217	1-Naphth	64	156-157,5	0,31 (XXXVII)	474 (M-Cl) (C)

50

a) hergestellt durch Behandlung des korrespondierenden Amins mit 1N HCl/Ether

55

60

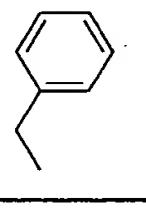
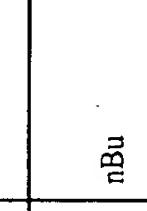
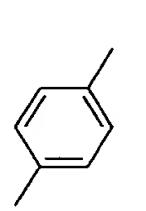
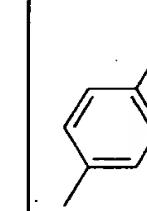
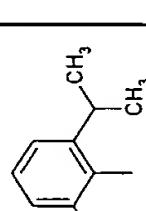
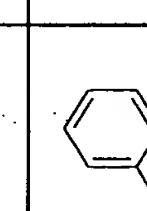
65

In Analogie zur Herstellung von Herstellungsvorlage 1 wurden die in Tabelle 18 aufgeführten Verbindungen hergestellt.

Tabelle 18

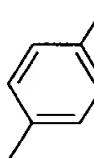
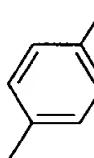
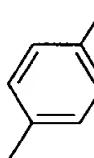
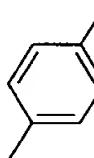
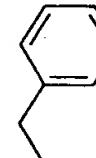


Bsp.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Theorie)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
218				53	0,76 (XLIII)	131	354 (M+H)(E)
				18	0,74 (XLIII)	82	382 (M+H)(E)
219							

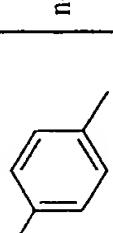
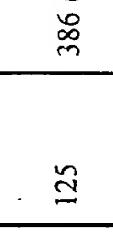
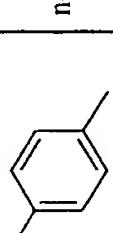
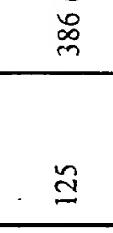
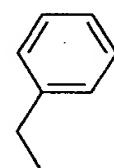
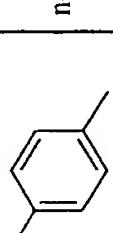
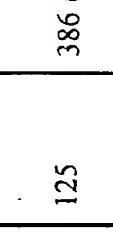
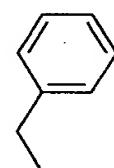
Bsp.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Theorie)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
220				58	0,74 (XLIII)	107	424 (M+H)(E)
221				13	0,68 (XLIII)	274	391 (M+H)(E)
222				22	0,68 (XLIII)	275	425 (M+H)(E)

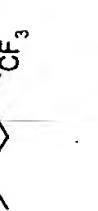
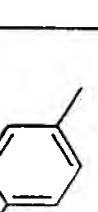
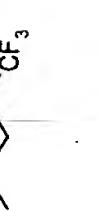
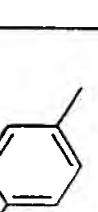
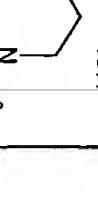
Bsp.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Theorie)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
223			nBu	25	0,56 (XXXIII)	195	413 (M+H)(E)
						227	447 (M+H)(E)
224					18	0,52 (XXXIII)	

Bsp.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Theorie)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
225			n-Pent	49	0,35 (XXXII)	82	428 (M+H)(E)
226				13	0,39 (XXXII)	188	448 (M+H)(E)

Bsp.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Theorie)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
227			n-Pent	7,5	0,41 (XLIII)	amorph	-
228				30	-	168	420 (M+H)(E)

Bsp.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Theorie)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
229				54	0,41 (XLIV)	122	400 (M+H)(E)
230				42	0,34 (XLIV)	99	-

Bsp.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Theorie)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
231			n-Bu	39	0,38 (XLIV)	125	386 (M+H)(E)
232 ^{a)}				24	0,55 (XXXIV)	222	409 (M+H)(E)
233 ^{a)}				n-Pent	0,67 (XXXIV)	amorph	389 (M+H)(E)

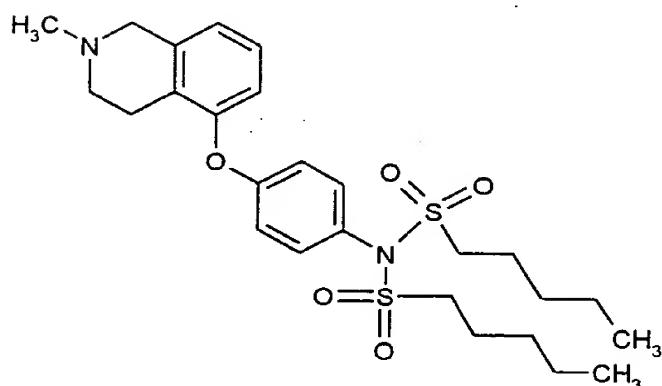
Bsp.	R ¹	R ²	G	Ausbeute (% d.Theorie)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
234 ^{a)}				34	0,57 (XXXIV)	220	429 (M+H)(E)
235 ^{a)}				33	0,43 (XXXIII)	amorph	429 (M+H)(E)
236				14	0,38 (XXXIII)	115	-

a) Umwandlung in das Hydrochlorid aus dem freien Amin

DE 197 40 785 A 1

Beispiel 237

1-Bis-N-(1-pentylsulfonyl)amino-4-(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl-oxy)-benzol



Die Verbindung aus Beispiel 108A (3,5 g, 13,8 mmol) wird analog zur Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 3 mit 1-Pentansulfonylchlorid (5,17 g, 30,3 mmol) und Triethylantin (9,6 ml, 70 mmol) in Dichlormethan (30 ml) bei 35 bis 40°C umgesetzt. Nach vollständiger Umsetzung wird der Ansatz mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/Methanol, 98 : 2).

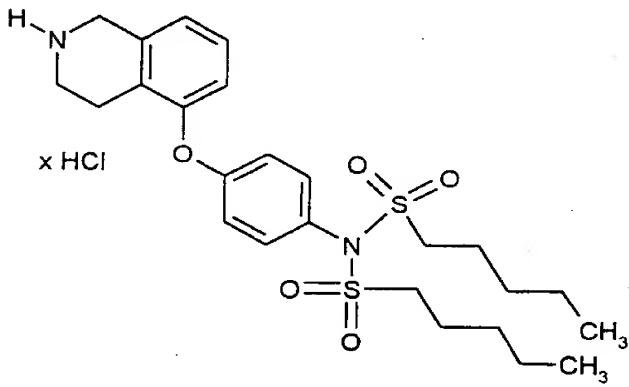
Ausbeute: 1,7 g. (24% d. Th.)

$$R_f = 0,58 \text{ (XLV)}$$

MS (DCl, Isobutan): m/z = 523 (M+H)

Beispiel 238

1-Bis-N-(1-pentylsulfonyl)amino-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl-oxy)-benzol-Hydrochlorid



Zu einer Lösung aus der Verbindung aus Beispiel 237 (1 g, 1,92 mmol) in absolutem 1,2-Dichlorethan wird bei 0°C α -Chlorethylchlorformiat (1,1 g, 7,7 mmol) gegeben. Anschließend wird 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsansatz wird im Vakuum eingeengt, mit Methanol (20 ml) versetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand aus absolutem Ethanol (13 ml) umkristallisiert.

Ausbeute: 625 mg (64,0% d. Th.)

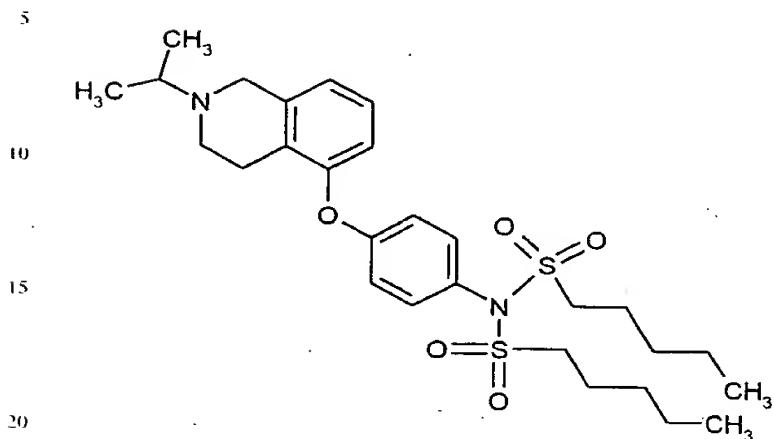
$$R_f = 0.22 \text{ (XXXIII)}$$

Smp.: 162°C

MS (DCI, Isobutan): $m/z = 509$ (M+H)

Beispiel 239

1-Bis-N-(1-pentylsulfonyl)amino-4-(2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl-oxy)-benzol



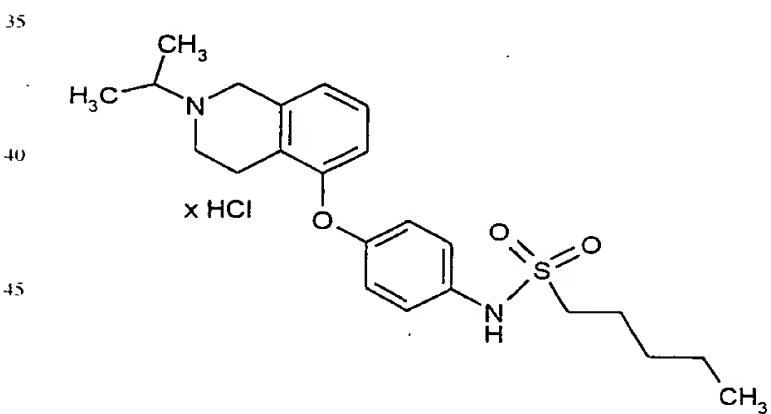
Zu einer Lösung aus der Verbindung aus Beispiel 238 (300 mg, 0.55 mmol) in absolutem Methanol (15 ml) wird bei Raumtemperatur Aceton (1.0 g, 17.2 mmol), Molekularsieb (20 Perlen, 3 Å) und Natriumcyanoborhydrid (240 mg, 2.81 mmol) gegeben. Der pH des Reaktionsansatzes wird mit wenigen Tropfen Essigsäure zwischen 5 und 6 eingestellt. Es wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit Natronlauge alkalisch gestellt, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Ausbeute: 300 mg Rohprodukt, welcher direkt weiter zu Beispiel 240 umgesetzt wird.

$R_f = 0.37$ (XXXIII)

MS (DCI, Isobutan): $m/z = 551$ ($M+H$)

Beispiel 240

N-(1-Pentylsulfonyl)amino-4-(2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl-oxy)-benzol-Hydrochlorid



Eine Lösung aus der Verbindung aus Beispiel 239 (370 mg, 0.672 mmol) in Tetrahydrofuran (10 ml) und 1 N Natronlauge (1.35 ml, 1.35 mmol) wird 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 1 N Salzsäure auf pH 1 angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol, 98 : 2). Das Produkt wird nach Lösen in Ethanol, Versetzen mit 1 N Salzsäure und anschließendem Einengen im Vakuum in das Hydrochlorid überführt. Ausbeute: 239 mg (79% d. Th.)

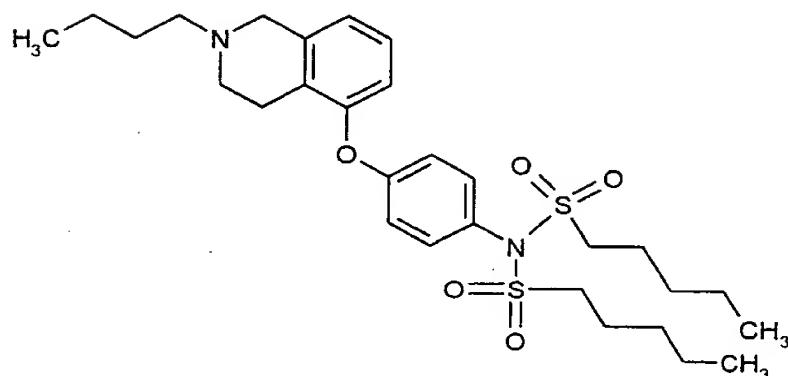
$R_f = 0.39$ (XXXIII)

Smp.: amorph

MS (DCI, Isobutan): $m/z = 417$ ($M+H$)

Beispiel 241

1-Bis-N-(1-pentylsulfonyl)amino-4-(2-butyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl-oxy)-benzol



Das Produkt wird analog zum Beispiel 239 aus der Verbindung aus Beispiel 238 (215 mg, 0,394 mmol) und Butyraldehyd (889 mg, 12,3 mmol) hergestellt.

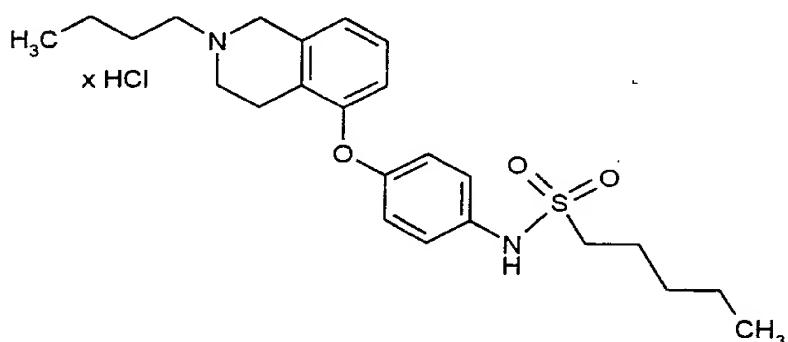
Ausbeute: 260 mg Rohprodukt, das direkt zu Beispiel 242 umgesetzt wird.

$R_f = 0,7$ (XXXIII)

MS (DCl, Isobutan): $m/z = 565$ ($M+H$)

Beispiel 242

N-(1-Pentansulfonyl)amino-4-(2-butyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl-oxy)-benzol



Das Produkt wird analog zum Beispiel 240 aus der Verbindung aus Beispiel 241 (255 mg, 0,451 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 236 mg (64% d. Th.)

$R_f = 0,25$ (XXXIII)

Smp.: 187 °C

MS (DCl, Isobutan): $m/z = 431$ ($M+H$)

In Analogie zur Herstellung des Beispiel 97 wurden die in der Tabelle 19 aufgeführten Beispiele hergestellt:

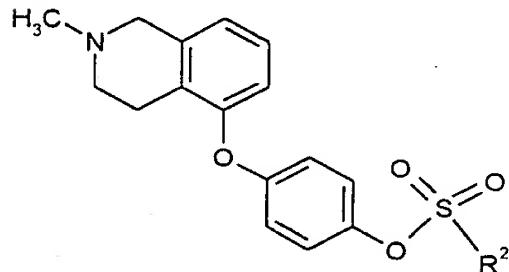
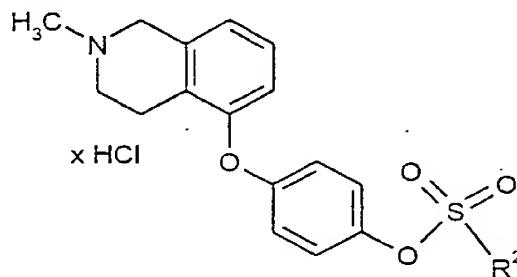


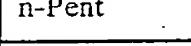
Tabelle 19

Bsp.	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp.(°C)	R _f (Lauf- mittel)	MS (m/z)
243	n-Pent	71	amorph	0,5 (XLV)	390 (M+H)(E)
244		28	Öl	-	430 (M+H)(E)
245		20	Öl	-	410 (M+H)(E)

Die Verbindungen aus Tabelle 19 werden durch Lösen in Methanol oder Ethanol, Versetzen mit 1 N Salzsäure und anschließendem Einengen im Vakuum in die entsprechenden in der Tabelle 20 aufgeführten Hydrochloride überführt.

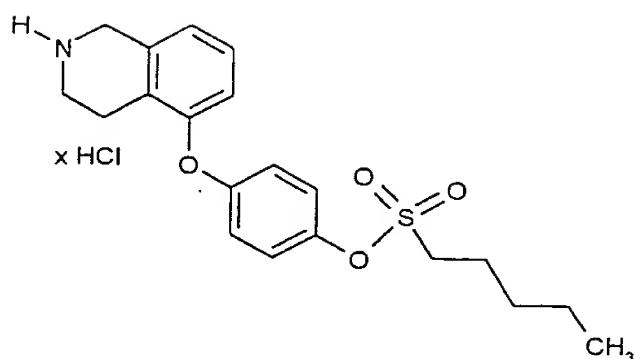
Tabelle 20



Bsp.	R ²	Smp. (°C)
246	n-Pent	amorph
247		176
248		87

Beispiel 249

4-(1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolin-5-yl-oxy)-1-(1-pentansulfonyloxy)benzol



Das Produkt wird analog zum Beispiel 238 aus der Verbindung aus Beispiel 24.3 (2 g, 5,14 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1,60 g (75% d. Th.)

 $R_f = 0,23$ (XXXIII)

Smp.: 143°C

MS (DCL, Isobutan): m/z = 376 (M+H)

In Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 wurden die in der Tabelle 2 aufgeführten Beispiele hergestellt. Die Amine werden durch Lösen in Methanol oder Ethanol, Versetzen mit 1 N Salzsäure und anschließendem Einengen im Vakuum in die Hydrochloride überführt.

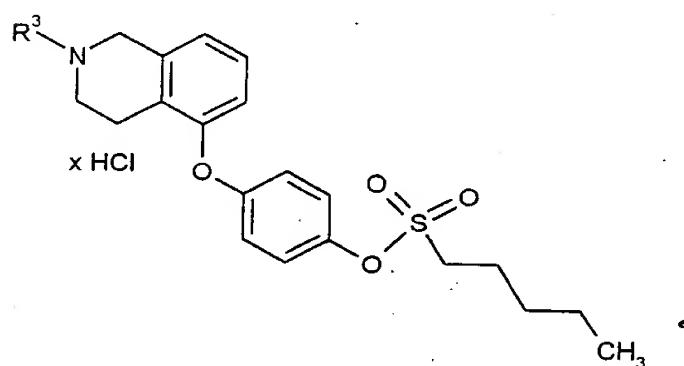
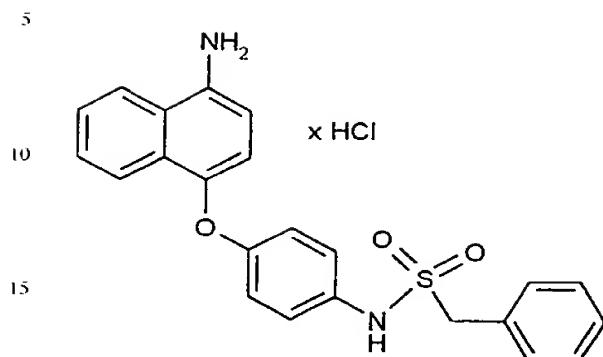


Tabelle 21

Bsp.	R^3	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R_f	MS (m/z)
250	Ethyl	22	-	0,48 (XXXIII)	-
251	Isopropyl	85	185	0,56 (XXXIII)	418 (M+H)(E)
252	n-Butyl	55	151	0,69 (XXXIII)	432 (M+H)(E)

Beispiel 253

1-(4-Aminonaphth-1-yl-oxy)-4-(benzylsulfonylamino)-benzol-Hydrochlorid

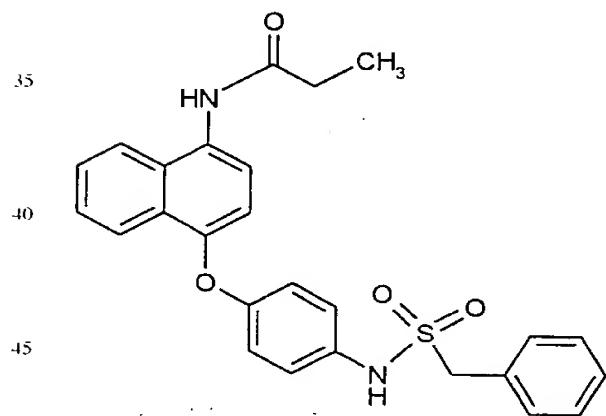


20 Die Verbindung aus Beispiel 190 (374 mg, 0,839 mmol) wird in warmem Ethanol (200 ml) gelöst. Nach Zugabe von halbkonzentrierter Salzsäure (200 ml) wird eineinhalb Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum eingeengt.
Ausbeute: 370 mg (100% d. Th.)
 $R_f = 0,46$ (XLI)

25 Smp.: 252°C
MS (FAB): m/z = 405 (M+H)

Beispiel 254

30 4-(Benzylsulfonylamino)-1-(4-ethylcarbonylamino-naphth-1-yl-oxy)benzol



50 Eine Mischung bestehend aus der Verbindung aus Beispiel 253 (52 mg, 0,12 mmol) in absolutem Dichlormethan (40 ml) und absolutem Tetrahydrofuran (30 ml), Triethylamin (24 mg, 0,24 mmol) und Propionsäurechlorid (18 mg, 0,18 mmol) wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wird im Vakuum eingeengt, und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert.
Ausbeute: 42 mg (% d. Th.)

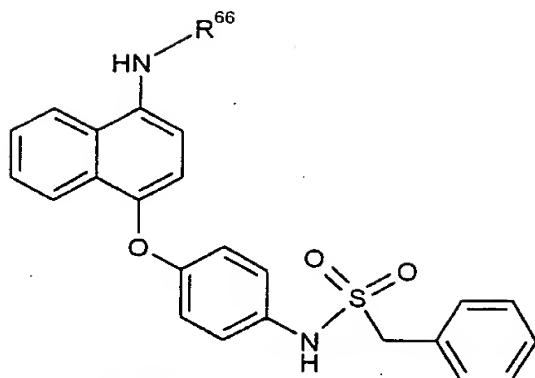
55 $R_f = 0,35$ (XLI)
Smp.: 180°C
MS (DCI, Isobutan): m/z = 461 (M+H)

In Analogie zur Herstellung des Beispiels 254 wurden die in der Tabelle 22 aufgeführten Beispiele hergestellt:

60

65

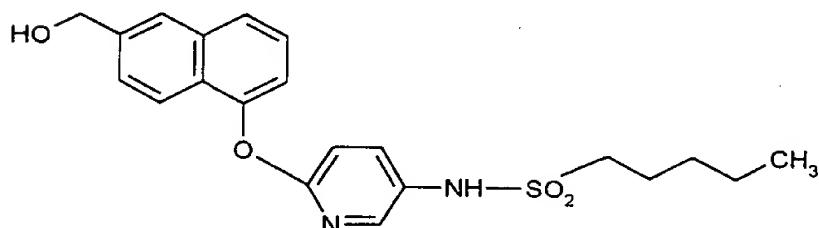
Tabelle 22



Bsp.	R ⁶⁶	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
255	Cyclopropyl- carbonyl	66	177	0,54 (XLI)	473 (M+H)(E)
256	Benzoyl	46	197	0,56 (XLI)	509 (M+H)(E)
257	Methansulfonyl	22	205	0,3 (XLVI)	483 (M+H)(E)

Beispiel 258

2-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-5-(N-1-pentylsulfonyl)amino-pyridin



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 143A (7,30 g; 27,4 mmol).

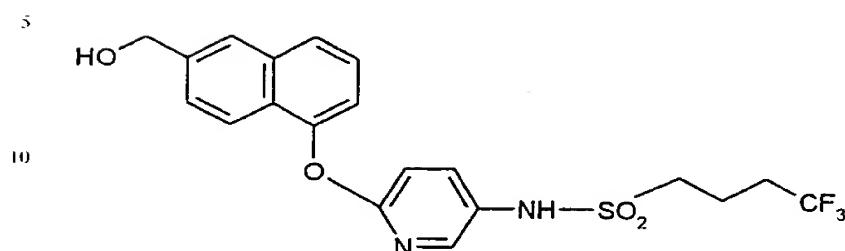
Ausbeute: 2,98 g (27% d. Th.)

R_f = 0,42 (VII)

MS (ESI): m/z = 401 (M+H)

Beispiel 259

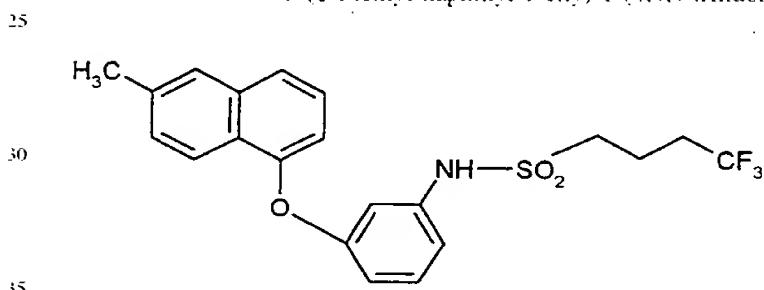
2-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-5-(4,4,4-trifluor-1-butylsulfonyl)aminopyridin



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 143A (1.01 g; 3.78 mmol).
 Ausbeute: 0.62 g (36% d. Th.).
 Smp.: 60°C
 R_f = 0.36 (VII)
 MS (DCI/NH₃): m/z = 441 (M+H)

Beispiel 260

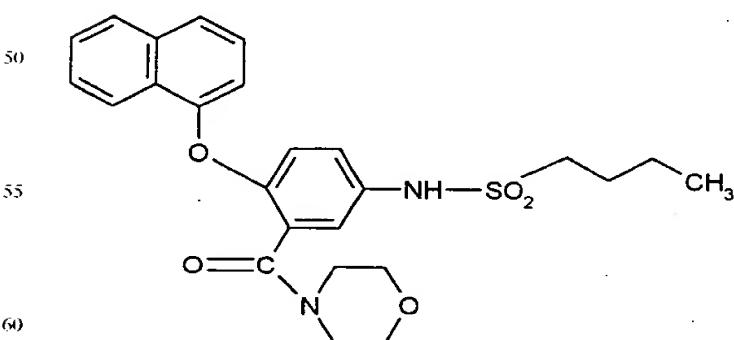
3-(6-Methyl-naphthyl-1-oxy)-1-(4,4,4-trifluor-1-butylsulfonyl)amino-benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 141A (0.90 g; 3.61 mmol).
 Ausbeute: 1.09 g (71% d. Th.).
 Smp.: 75–77°C
 R_f = 0.38 (Dichlormethan)
 MS (ESI): m/z = 424 (M+H)

Beispiel 261

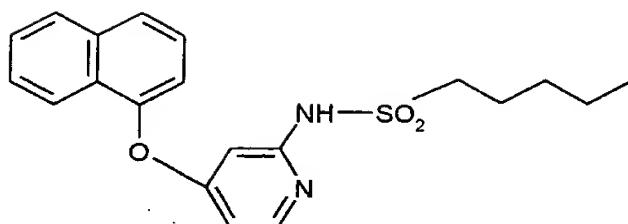
5-(1-Butylsulfonyl)amino-2-(naphthyl-1-oxy)-benzolsäure-N-morpholinamid



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 79 ausgehend von Beispiel 75 (0.509 g; 1.27 mmol).
 Ausbeute: 0.425 g (71% d. Th.).
 R_f = 0.29 (Dichlormethan; MeOH = 40 : 1)
 MS (DCI, NH₃): m/z = 486 (M+H)

Beispiel 262

4-(Naphth-1-yl-oxy)-2-(1-N-pentylsulfonyl)aminopyridin



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 2 ausgehend von Beispiel 139A (0,300 g; 15 1,27 mmol).

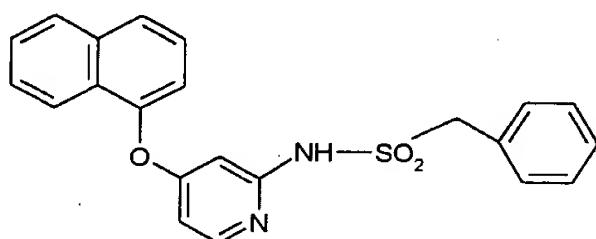
Ausbeute: 0,164 g (35% d. Th.)

$R_f = 0.66$ (VII)

MS (ESI): m/z = 371 (M+H)

Beispiel 263

2-(N-Benzylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)-pyridin



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 2 ausgehend von Beispiel 139A (0,300 g; 15 1,27 mmol).

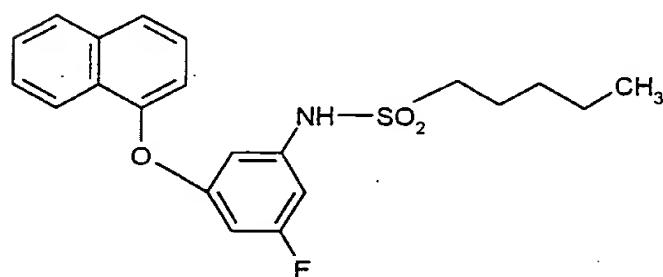
Ausbeute: 0,289 g (58% d. Th.)

$R_f = 0.55$ (VII)

MS (ESI): m/z = 391 (M+H)

Beispiel 264

3-Fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-1-(N-1-pentylsulfonyl)amino-benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 100A (1,00 g; 15 3,95 mmol).

Ausbeute: 1,49 g (96% d. Th.)

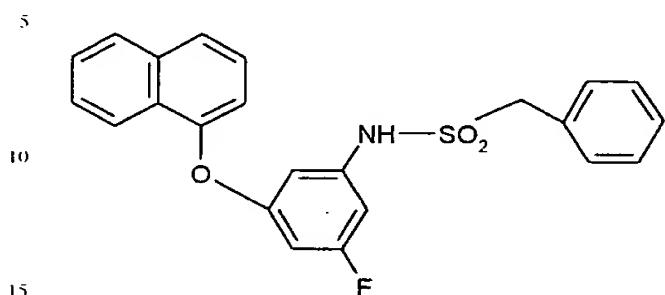
Snip.: 72°C

$R_f = 0.50$ (IV)

MS (ESI): m/z = 410 (M+Na)

Beispiel 265

1-(N-Benzylsulfonyl)amino-3-fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 100A (1.00 g; 3.95 mmol).

Ausbeute: 1.29 g (77% d. Th.)

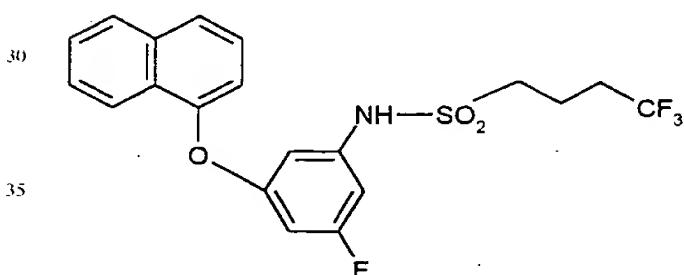
20 Smp.: 122°C

$R_f = 0.54$ (IV)

MS (DCl, NH₃): m/z = 425 (M+NH₄)

Beispiel 266

3-Fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-1-(4,4,4-trifluor-1-butylsulfonyl)amino-benzol



40 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 100 A (1.00 g; 3.95 mmol).

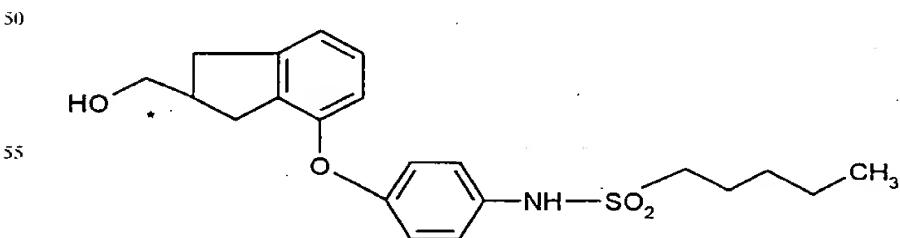
Ausbeute: 1.18 g (69% d. Th.)

$R_f = 0.49$ (IV)

MS (DCl, NH₃): m/z = 445 (M+NH₄)

Beispiele 267 und 268

(R)- und (S)-1-N-(n-Pentylsulfonyl)amino-4-(2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)-benzol



60 Enantiomer A (Beispiel 267) und Enantiomer B (Beispiel 268)

Die Verbindung aus Beispiel 186 (0.100 g; 0.257 mmol) wird mittels präparativer HPLC (Chiralpak AD, 250 mm x 20 mm, Laufmittel 82% Petroleumbenzin 18% iPrOH, T = 50°C, Fluß = 0.2 ml/min) in die beiden Enantiomere A (Beispiel 267) und B (Beispiel 268) getrennt.

Beispiel 267:

65 Ausbeute: 34.3 mg (68% d. Th.)

Retentionszeit: 10.6 min

Beispiel 268:

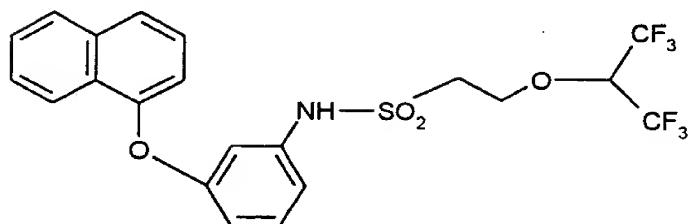
Ausbeute: 13.3 mg (26% d. Th.)

Retentionzeit: 11,4 min

Beispiel 269

3-(Naphthyl-1-oxy)-1-[2-(bis-trifluormethyl-methoxy)ethylsulfonyl]amino-benzol

5



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 45 A (0,518 g; 2,20 mmol).

Ausbeute: 0,315 g (28% d. Th.)

 $R_f = 0,56$ (Dichlormethan)MS (DCI, NH₃): m/z = 511 (M+NH₄)

10

15

20

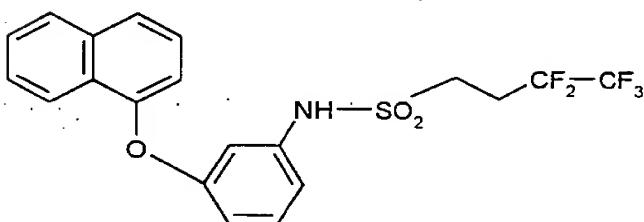
30

35

Beispiel 270

3-(Naphthyl-1-oxy)-1-(4,4,5,5,5-pentafluor-1-pentylsulfonyl)amino-benzol

25



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 45 A (0,518 g; 2,20 mmol).

Ausbeute: 0,665 g (63% d. Th.)

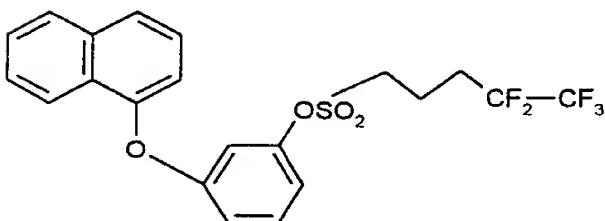
 $R_f = 0,54$ (Dichlormethan)MS (DCI, NH₃): m/z = 477 (M+NH₄)

40

Beispiel 271

3-(Naphthyl-1-oxy)-1-(4,4,5,5,5-pentafluor-1-pentylsulfonyl)oxy-benzol

45



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 ausgehend von Beispiel 63 A (0,210 g; 0,89 mmol).

Ausbeute: 0,346 g (85% d. Th.)

 $R_f = 0,38$ (Dichlormethan)

MS (EST): m/z = 461 (M+H)

50

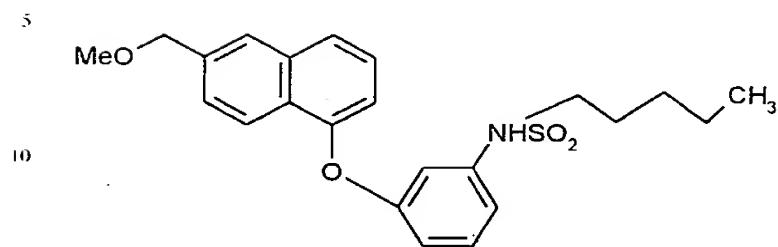
55

60

65

Beispiel 272

3-(6-Methoxymethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(N-1-pentylsulfonyl)amino-benzol

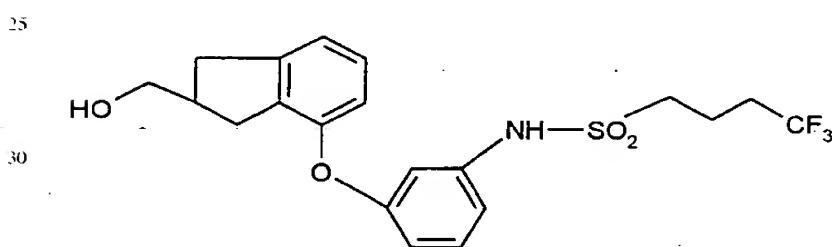


15 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 144 A (59,0 mg; 0,21 mmol).

Ausbeute: 64 g (74% d. Th.)
 $R_f = 0.77$ (Dichlormethan:EE = 10 : 1)
 MS (OCl, NH₃): m/z = 431 (M+NH₄)

20 Beispiel 273

(R,S)-1-N-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyl)amino-3-(2-hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-benzol

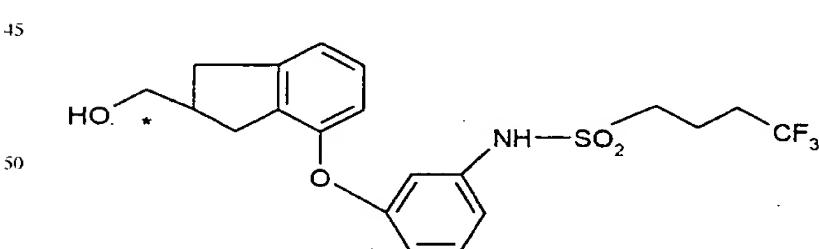


35 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 146 A (0,800 g; 3,13 mmol).

Ausbeute: 0,832 g (64% d. Th.) $R_f = 0.50$ (VII)
 MS (DCI, NH₃): m/z = 447 (M+NH₄)

40 Beispiele 274 und 275

(R) und (S)-1-N-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyl)amino-3-(2-hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-benzol



55 Enantiomer A (Beispiel 274) und Enantiomer B (Beispiel 275)

Die Verbindung aus Beispiel 273 (0,560 g; 1,30 mmol) wird mittels präparativer HPLC (Chiralpak AD 10 μ m, 250 \times 20 mm, Laufmittel 88% Petroleumbenzin 40°C–70°C/12% EtOH, T = 15°C) in die Enantiomeren A (Beispiel 274) und B (Beispiel 275) getrennt.

Beispiel 274:

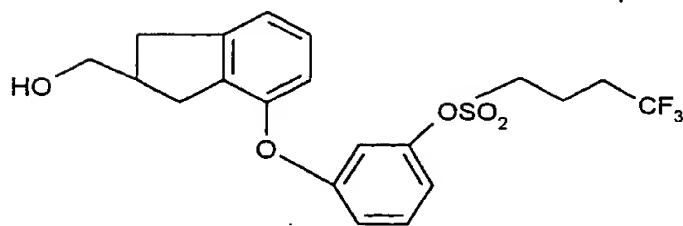
Ausbeute: 85 mg (15% d. Th.)
 Retentionszeit: 13,3 min

Beispiel 275:

Ausbeute: 80 mg (14% d. Th.)
 Retentionszeit: 15,6 min.

Beispiel 276

(R,S)-1-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyloxy-3-(2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)-benzol



Eine Lösung des Beispiels 147 A (1,228 g; 4,79 mmol) in THF (10 ml) wird bei Raumtemperatur unter Argon mit Kalium-tert.-butanolat (0,538 g; 4,79 mmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird 4,4,4-Trifluorbutan-1-sulfosäurechlorid (1,009 g; 4,79 mmol) zugetropft und die Reaktionsmischung wird 16 h nachgerührt. Nach Zugabe von Ethylacetat (50 ml) wird mit Wasser (50 ml) und ges. wäßriger NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol: EE (3 : 1) chromatographiert.

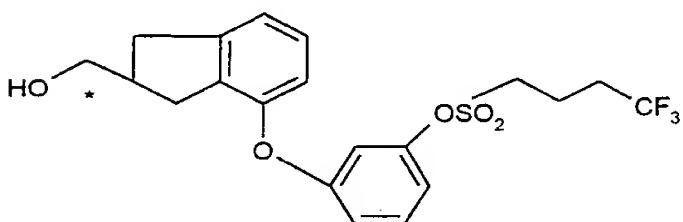
Ausbeute: 0,894 g (41% d. Th.)

R_f = 0,39 (Tol: EE = 3 : 1)

MS (DCl, NH_3): m/z = 448 ($\text{M}+\text{NH}_4$)

Beispiele 277 und 278

(R)- und (S)-1-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyloxy-3-(2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)-benzol



(+)-Enantiomer A (Beispiel 277) und (-)-Enantiomer B (Beispiel 278)

Die Verbindung aus Beispiel 276 (490 mg; 1,14 mmol) wird mittels präparativer HPLC (Chiracel OD, 10 μm , 250 \times 20 mm, Fluss 10 ml/min, Laufmittel 80%, Petroleumbenzin 40–70°C/20% Isopropanol, $T = 10^\circ\text{C}$) in die Enantiomeren A (Beispiel 277) und B (Beispiel 278) getrennt.

Beispiel 277:

Ausbeute: 111 mg (23% d. Th.)

Smp.: 60–61°C

Retentionszeit: 12,5 min

$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1$, MeOH) = +10,70

Beispiel 278:

Ausbeute: 105 mg (21% d. Th.)

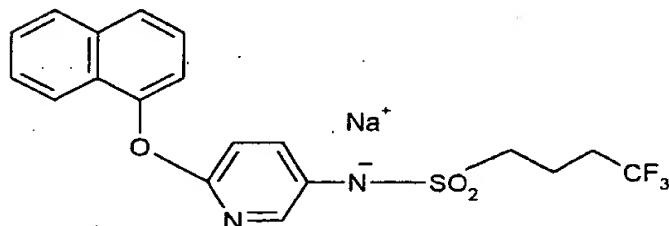
Smp.: 60–61°C

Retentionszeit: 15,4 min

$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1$, MeOH) = -10,35

Beispiel 279

5-[(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonylamino)-2-(naphthyl-1-oxy)-pyridin Natriumsalz



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 128 ausgehend von Beispiel 189 (452 mg);

1,10 mmol).

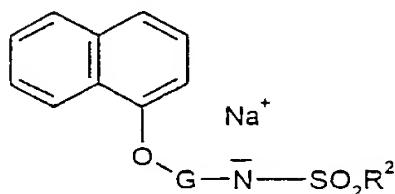
Ausbeute: 315 mg (66% d. Th.)

Smp.: 170°C (Z.)

In Analogie zu Beispiel 279 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 23 aufgelisteten Beispiele.

5

Tabelle 23

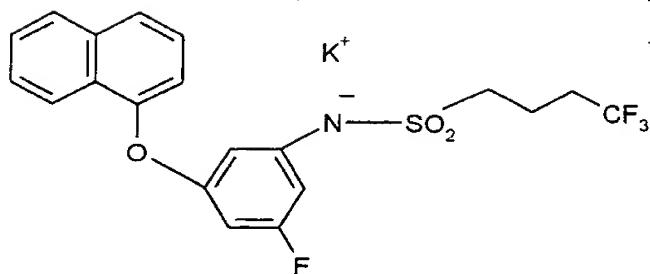


Bsp.	G	R ²	Ausbeute (% d. Th.)	Smp. (°C)
280		n-Pent	82	150 (Z.)
281			92	210 (Z.)
282		n-Pent	99	95 (Z.)
283			98	105 (Z.)
284			98	56-60

Beispiel 285

5-Fluor-1-[(4,4,4-trifluor-1-butyl)sulfonyl]amino-3-(naphthyl-1-oxy)-benzol Kaliumsalz

5



10

15

Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 128 ausgehend von Beispiel 266 (400 mg; 0,94 mmol) mit Kalium-tert.-butanolat (105 mg; 0,94 mmol) statt Natriummethylat.

Ausbeute: 433 mg (99% d. Th.)

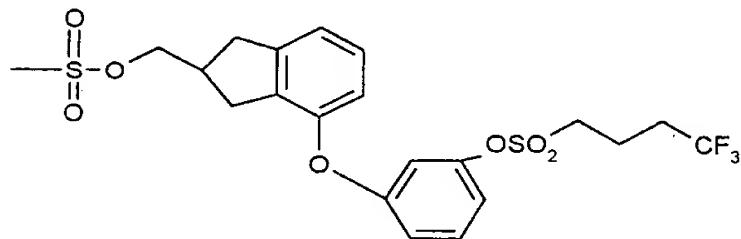
Snip.: 46–50°C

20

Beispiel 286

(R,S)-1-[(4,4,4-Trifluor-1-butyl)sulfonyl]amino-3-(2-methansulfonyloxy-methyl-indanyl-4-oxy)-benzol

25



30

35

Zur Lösung des Beispiels 276 (665 mg; 1,55 mmol) und Triethylamin (235 mg; 2,32 mmol) in Dichlormethan (10 ml) tropft man unter Argon bei -10°C Methansulfonsäurechlorid (195 mg; 1,70 mmol), läßt noch 30 min bei -10°C röhren und läßt den Ansatz auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktionsmischung wird mit Dichlormethan (10 ml) verdünnt und mit Wasser (20 ml), 1 N Salzsäure (10 ml), ges. wäßriger NaHCO3-Lösung (20 ml) und Wasser (20 ml) gewaschen, getrocknet (Na2SO4) und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 706 mg (88% d. Th.)

Rf = 0,74 (VII)

MS (ESI): m/z = 509 (M+H)

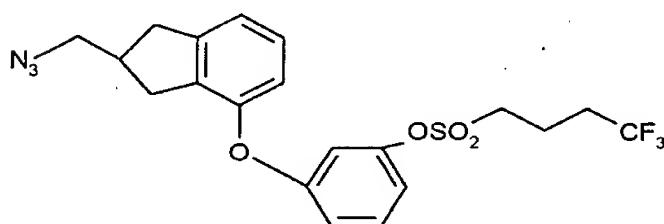
40

45

Beispiel 287

(R,S)-3-(2-Azidomethyl-indanyl-4-oxy)-1-[(4,4,4-trifluor-1-butyl)sulfonyl]aminobenzol

50



55

Eine Lösung des Beispiels 286 (637 mg; 1,25 mmol) in DMSO (5 ml) wird mit Natriumazid (407 mg; 6,26 mmol) versetzt und 1 h bei 80°C unter Argon geröhrt. Nach Zugabe von Wasser (50 ml) wird mit Diethylether (2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (30 ml) gewaschen, getrocknet (Na2SO4) und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 507 mg (87% d. Th.)

Rf = 0,78 (IV)

MS (EI): m/z = 427 (M-N2)

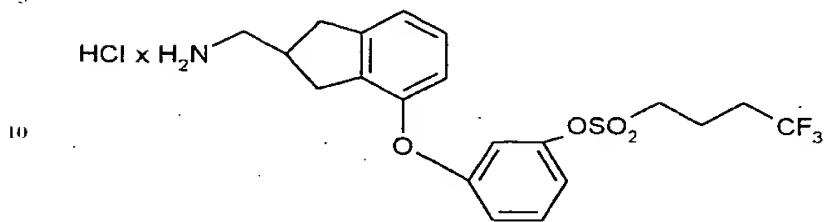
60

65

Beispiel 288

(R,S)-3-(2-Aminomethyl-indanyl-4-oxy)-1-[(4,4,4-trifluor-1-butyl)sulfonyl]amino-benzol Hydrochlorid

5



15 Beispiel 287 (457 mg; 1.00 mmol) wird in MeOH (10 ml) gelöst, mit Palladium auf Aktivkohle, 10%ig (50 mg) versetzt und 1.5 h bei 1 bar Wasserstoff hydriert. Der Ansatz wird über Kieselgel filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Diethylether (5 ml) und MeOH (4 ml) aufgenommen und mit einer gesättigten Lösung von HCl in Diethylether (2 ml) versetzt. Anschließend wird das Solvens im Vakuum abgezogen und der Rückstand in Diethylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

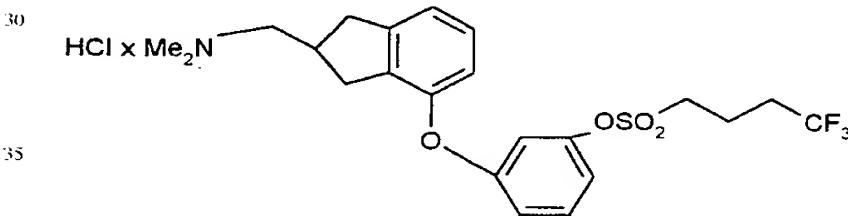
20 Ausbeute: 321 mg (69% d. Th.)
Smp.: 192°C
 $R_f = 0.10$ (Dichlormethan: MeOH = 20 : 1)
MS (DCI, NH₃): m/z = 430 (M+H)

25

Beispiel 289

(R,S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-indanyl-4-oxy)-1-[(4,4,4-trifluor-1-butyl)sulfonyl]amino-benzol Hydrochlorid

30



40 Beispiel 288 (140 mg; 0.30 mmol) wird in Dichlormethan gelöst und mit wäßriger NH₃-Lösung gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan gewaschen (2 x 20 ml). Die vereinten org. Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird in Acetonitril (5,0 ml) gelöst und bei Raumtemperatur mit einer 37%igen wäßrigen Formaldehydlösung (246 mg; 3,0 mmol) und Natriumcyanoborhydrid (191 mg; 3,0 mmol) versetzt. Man lässt 30 min bei Raumtemperatur röhren, stellt mit Essigsäure pH 3 ein, läßt 5 min röhren und gibt 20 ml 1 N NaOH zu. Die Reaktionsmischung wird mit Dichlormethan (2 x 20 ml) gewaschen. Die vereinten org. Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in MeOH (5 ml) gelöst und mit einer gesättigten Lösung von HCl in Diethylether (0,1 ml) versetzt. Anschließend wird die Lösung im Vakuum eingeengt.

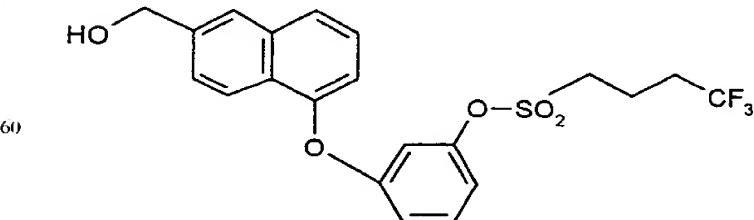
45 Ausbeute: 134 mg (90% d. Th.)
 $R_f = 0.33$ (XXV)
MS (DCI, NH₃): m/z = 458 (M+H)

50

Beispiel 290

1-[(4,4,4-Trifluor-1-butyl)-sulfonyl]amino-3-(6-hydroxy-methyl-naphthyl-1-oxy)benzol

55



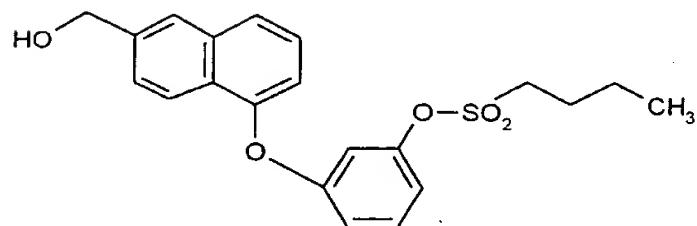
65 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 276 ausgehend von Beispiel 148 A (1,01 g; 3,80 mmol).
Ausbeute: 0,72 g (43% d. Th.)
 $R_f = 0.60$ (Tol: EE = 5 : 4)

MS (DCl, NH₃): m/z = 458 (M+NH₄)

Beispiel 291

3-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)oxy-benzol

5



10

15

Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 276 ausgehend von Beispiel 148 (5.33 g; 20,0 mmol).

Ausbeute: 4.00 g (49% d. Th.)

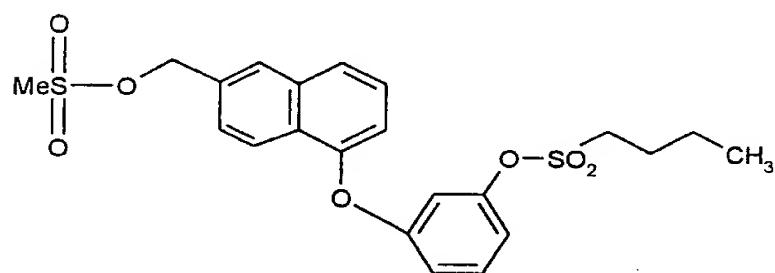
R_f = 0,67 (VI)MS (DCl, NH₃): m/z = 418 (M+NH₄)

20

Beispiel 292

3-(6-Methansulfonyloxy-methyl-naphthyl-1-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)oxy-benzol

25



30

35

Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 286 ausgehend von Beispiel 291 (3,73 g; 9,00 mmol).

40

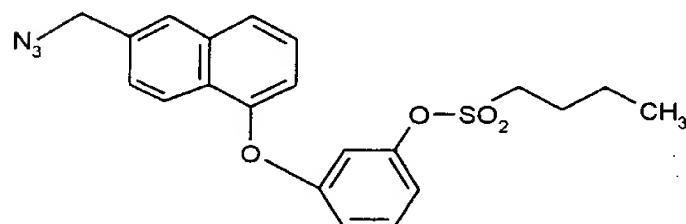
Ausbeute: 3,19 g (74% d. Th.)

R_f = 0,64 (Tol: EE = 5 : 2)MS (DCl, NH₃): m/z = 496 (M+NH₄)

Beispiel 293

3-(6-Azidomethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)-oxy-benzol

45



50

55

Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 287 ausgehend von Beispiel 292 (3,60 g; 7,52 mmol).

60

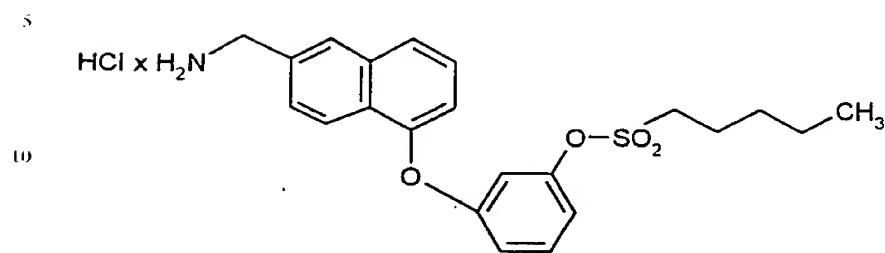
Ausbeute: 2,68 g (84% d. Th.)

R_f = 0,88 (Tol: EE = 5 : 2)MS (DCl, NH₃): m/z = 443 (M+NH₄)

65

Beispiel 294

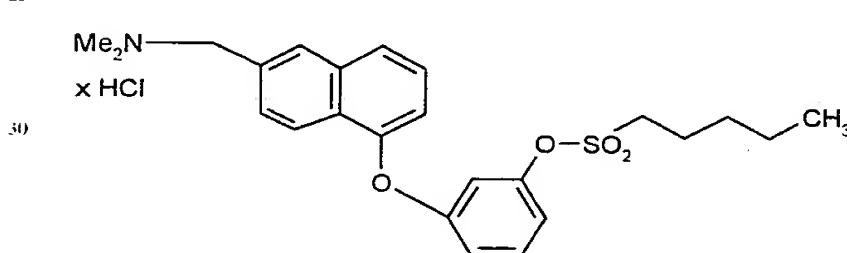
3-(6-Aminomethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)-oxy-benzol Hydrochlorid



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 288 ausgehend von Beispiel 293 (2.40 g; 5.64 mmol).
 Ausbeute: 2.23 g (90% d. Th.)
 Smp.: >150°C (Z.)
 $R_f = 0.41$ (XXV)
 MS (DCl, NH₃): m/z = 400 (M+H)

Beispiel 295

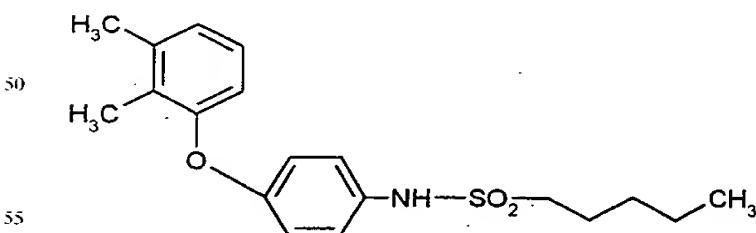
3-(6-N,N-Dimethylaminomethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)oxy-benzol Hydrochlorid



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 289 ausgehend von Beispiel 294 (1.09 g; 2.50 mmol).
 Ausbeute: 0.220 g (19% d. Th.)
 $R_f = 0.49$ (XXV)
 MS (DCl, NH₃): m/z = 428 (M+H)

Beispiel 296

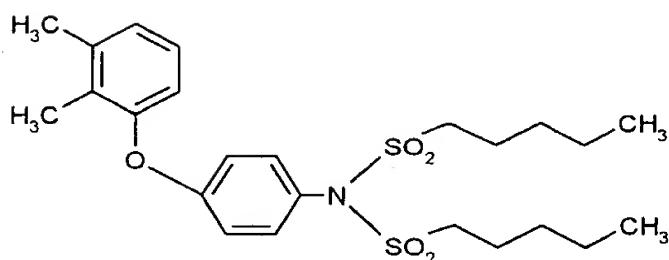
1-(1-Pentylsulfonyl)amino-4-(2,3-dimethyl-phenyl-1-oxy)-benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 29 A (7.25 g; 34.0 nmol).
 Ausbeute: 10.9 g (93% d. Th.)
 $R_f = 0.43$ (IV)
 MS (ESI): m/z = 348 (M+H)

Beispiel 297

1-[N,N-Bis-(1-pentylsulfonyl)amino]-4-(2,3-dimethyl-phenyl-1-oxy)benzol



Zur Lösung von Beispiel 296 (3,48 g; 10,0 mmol) in THF (40 ml) gibt man unter Eiskühlung Kalium-tert.-butylat (1,18 g; 10,5 mmol), lässt 20 min röhren und tropft dann 1-Pentansulfonylchlorid (2,04 g; 12,0 mmol) bei 0°C zu. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur röhren und extrahiert nach Zugabe von Wasser dreimal mit Ethylacetat. Die vereinten org. Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol chromatographiert.

Ausbeute: 3,71 g (77% d. Th.)

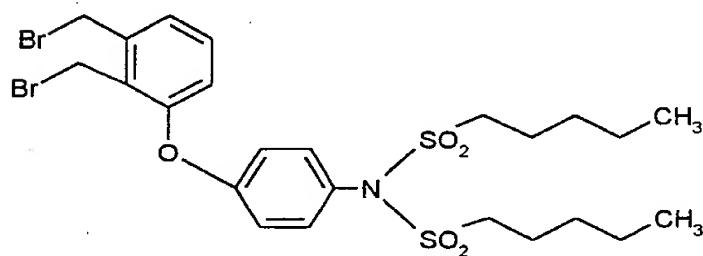
Smp.: 91°C

$R_f = 0,64$ (PE:Diethylether = 10 : 3)

MS (ESI): m/z = 482 (M+H)

Beispiel 298

1-[N,N-Bis-(1-pentylsulfonyl)amino]-4-[2,3-(bis-brommethyl)-phenyl-1-oxy]benzol



Zur Lösung des Beispiels 297 (13,0 g; 27,0 mmol) in CCl_4 (250 ml) gibt man N-Bromsuccinimid (10,2 g; 57,4 mmol) und erhitzt den Ansatz bei gleichzeitiger Bestrahlung mit einer 300 W-Lampe 4 h zum Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Cyclohexan/Diethylether (10 : 1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird aus Cyclohexan kristallisiert.

Ausbeute: 13,4 g (78% d. Th.)

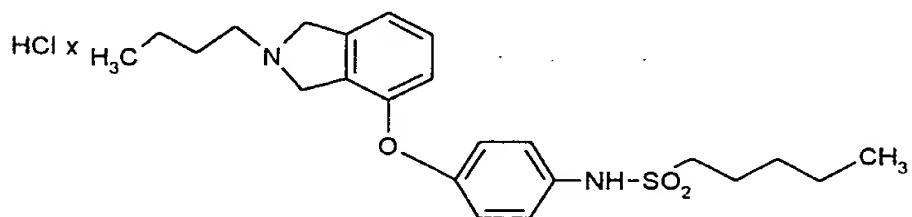
Smp.: 68–75°C

$R_f = 0,90$ (PE:Diethylether = 10 : 3)

MS (ESI): m/z = 662 (M+Na)

Beispiel 299

4-(1-N-Butyl-isoindolinyl-3-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)-amino-benzol Hydrochlorid



Eine Lösung von Beispiel 298 (0,750 g; 1,17 mmol) und α -Butylamin (0,858 g; 11,7 mmol) in THF (150 ml) wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend versetzt man mit 1 N NaOH (5,0 ml) und röhrt den Ansatz 24 h bei 50°C. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird in Ethylacetat (50 ml) aufgenommen und mit Wasser (50 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (25 ml) extrahiert und die vereinten organischen

DE 197 40 785 A 1

Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol:Ethylacetat (1 : 1) chromatographiert. Das so erhaltene Amin wird in Diethylether (5 ml) gelöst und mit einer gesättigten Lösung von HCl in Diethylether (1 ml) versetzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und das Produkt im Vakuum getrocknet.

5 Ausbeute: 0,255 g (47% d. Th.)

Smp.: 70–73°C (Z.)

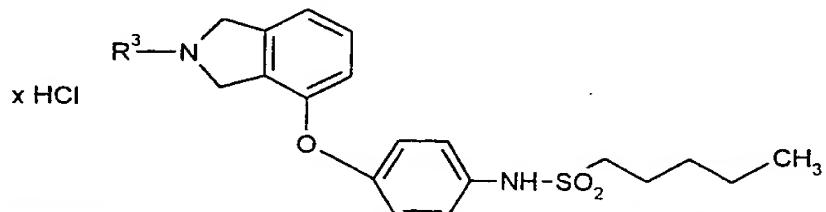
$R_f = 0,37$ (VII)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 417$ ($M+\text{H}$)

In Analogie zu Beispiel 299 werden die in Tabelle 24 aufgelisteten Beispiele hergestellt.

10

Tabelle 24



25

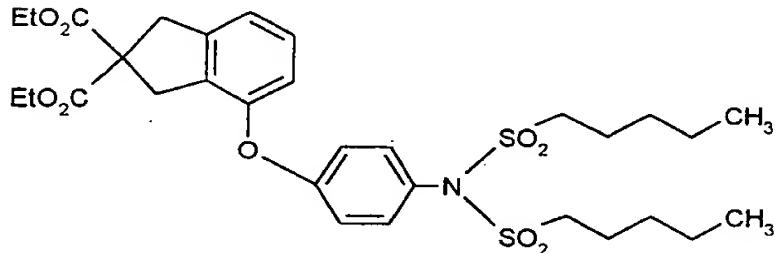
Bsp.	R^3	Ausbeute (% d. Th.)	R_f	MS
300	Me	63	0,50 (XXV)	375 ($M+\text{H}$), B
301	nPr	50	0,58 (XXV)	403 ($M+\text{H}$), B

35

Beispiel 302

4-[2,2-Bis-(ethoxycarbonyl)-indanyl-4-oxy]-1-[N,N-bis(1-pentylsulfonyl)amino]benzol

40



Eine Lösung von Beispiel 298 (2,00 g; 3,13 mmol) und Malonsäurediethylester (0,50 g; 3,13 mmol) in 2-Butanon (30 ml) wird mit Kaliumcarbonat (1,88 g; 13,6 mmol) versetzt und 18 h unter Rückfluß gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, filtriert und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Tolu:EE (30 : 1) chromatographiert.

55 Ausbeute: 0,480 g (24% d. Th.)

$R_f = 0,53$ (X)

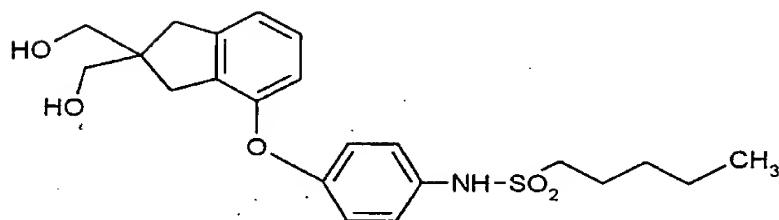
MS (ESI): $m/z = 638$ ($M+\text{H}$)

60

65

Beispiel 303

4-[2,2-Bis(hydroxymethyl)-indanyl-4-oxy]-1-[N-1-pentylsulfonyl]amino-benzol



Zur Lösung von Beispiel 302 (452 mg; 0,71 mmol) in THF (5,0 ml) tropft man unter Argon bei Raumtemperatur Lithiumaluminiumhydrid, 1 N Lösung in THF (1,42 ml; 1,42 mmol) und lässt 18 h bei Raumtemperatur röhren. Nach Zugabe von ges. wässriger NH₄Cl-Lösung (20 ml) wird mit Ethylacetat (1 × 50 ml, 2 × 25 ml) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. wässriger NaCl-Lösung (25 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Tol:EE = 1 : 1 chromatographiert.

Ausbeute: 149 mg (49% d. Th.)

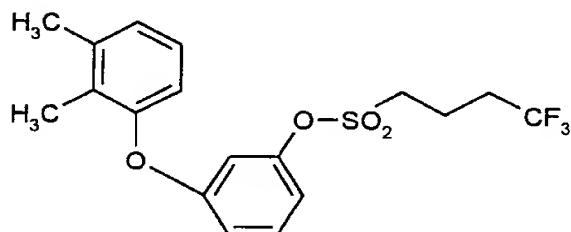
Smp.: 135–137°C

R_f = 0,25 (VII)

MS (ESI): m/z = 442 (M+Na)

Beispiel 304

3-(2,3-Dimethyl-phenyl-1-oxy)-1-(4,4,4-trifluor-1-butyl-sulfonyl)oxy-benzol



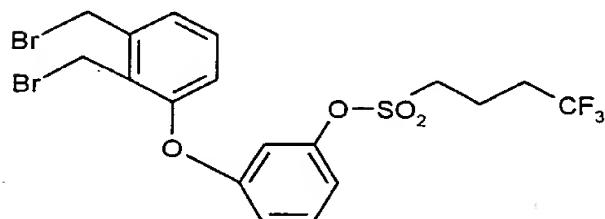
Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 ausgehend von Beispiel 150A (4,54 g; 21,2 mmol).

Ausbeute: 7,80 g (95% d. Th.)

R_f = 0,51 (Toluol)MS (DCI, NH₃): m/z = 406 (M+NH₄)

Beispiel 305

3-(2,3-Bis-bromomethyl-phenyl-1-oxy)-1-(4,4,4-trifluor-1-butylsulfonyl)oxy-benzol



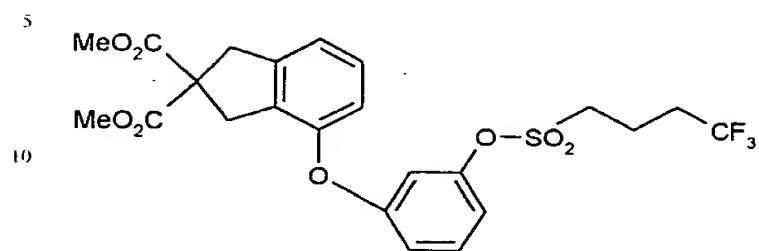
Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 298 ausgehend von Beispiel 304 (6,76 g; 17,4 mmol).

Ausbeute: 7,98 g (84% d. Th.)

R_f = 0,71 (IV)MS (DCI, NH₃): m/z = 564 (M+NH₄)

Beispiel 306

1-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyloxy-3-[2,2-bis-(methoxycarbonyl)-indanyl-4-oxybenzol



15 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 302 ausgehend von Beispiel 305 (6,00 g; 10,2 mmol).

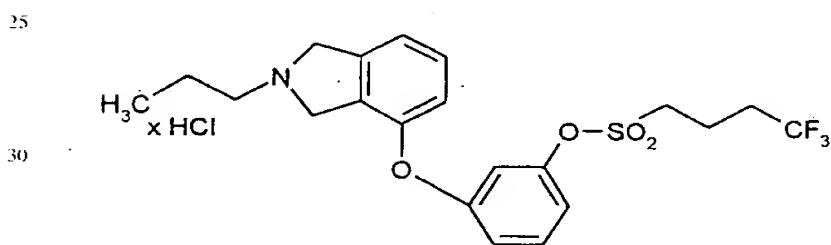
Ausbeute: 1,95 g (37% d. Th.)

$R_f = 0,45$ (X)

MS (DCI, NH₃): m/z = 534 (M+NH₄)

20 Beispiel 307

1-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyloxy-3-(1-N-propylisoindolinyl-3-oxy)benzol



35 Eine Lösung von Beispiel 305 (2,00 g; 3,66 mmol) und n-Propylamin (2,16 g; 36,6 mmol) in THF (200 ml) wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das THF wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Die org. Phase wird mit 5%iger wäßriger K₂CO₃-Lösung und zweimal mit Wasser extrahiert, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan : MeOH = 20 : 1 chromatographiert. Das so erhaltene Amin wird in Diethylether (5 ml) gelöst und mit einer ges. Lösung von HCl in Diethylether (1,5 ml) versetzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

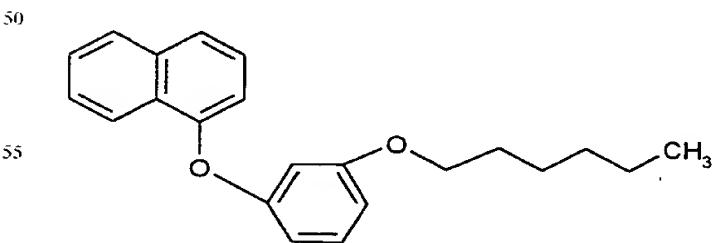
Ausbeute: 0,775 g (44% d. Th.)

$R_f = 0,29$ (XXXII)

MS (EST): m/z = 444 (M+H)

45 Beispiel 308

3-(1-Hexyl)oxy-3-(naphthyl-1-oxy)benzol

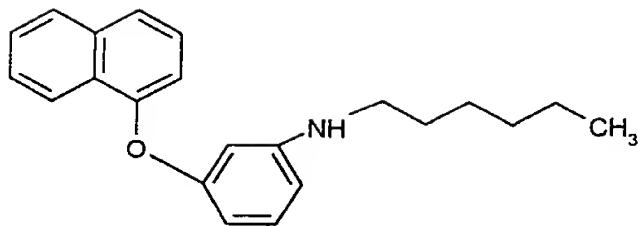


60 Eine Lösung von Beispiel 63 A (300 mg; 1,27 mmol) in Aceton (5,0 ml) wird mit Kaliumcarbonat (193 mg; 1,40 mmol) und 1-Jodhexan (296 mg; 1,40 mmol) versetzt und 18 h unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird das Aceton im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird in Wasser (30 ml) aufgenommen und mit Diethylether (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Cyclohexan : Dichlormethan (4 : 1) chromatographiert.

65 Ausbeute: 285 mg (69% d. Th.)

$R_f = 0,50$ (PE:Dichlormethan = 4 : 1)

MS (DCI, NH₃): m/z = 321 (M+H)



Eine Lösung von Beispiel 45 A (1,176 g; 5,00 mmol) und 1-Jodhexan (0,509 g; 2,40 mmol) in Petrolether (10 ml) wird über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 1-Jodhexan (0,170 g; 0,80 mmol) und THF (4 ml) wird weitere 3 h unter Rückfluß gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (50 ml) wird mit verd. Ammoniak-Lösung (50 ml) und Wasser (2×50 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert mit Cyclohexan : Dichlormethan (3 : 1).

Ausbeute: 0,211 g (28% d. Th.)

$R_f = 0,86$ (IV)

MS (DCI, NH_3): m/z = 320 (M+H)

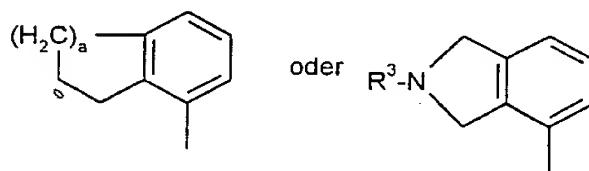
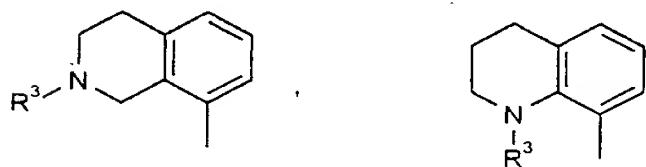
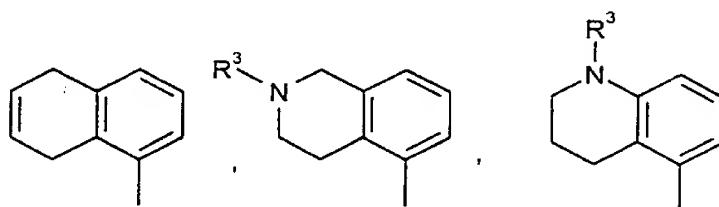
Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

$R^1\text{-A-D-E-G-L-R}$ (I)

in welcher

R^1 für ($C_6\text{-}C_{10}$)-Aryl, Chinolyl, Isochinolyl oder für einen Rest der Formel



worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet.

R^3 Wasserstoff, ($C_2\text{-}C_6$)-Alkenyl, ($C_1\text{-}C_6$)-Alkyl oder ($C_1\text{-}C_6$)-Acyl bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Carboxyl, Hydroxy, Phenyl, ($C_1\text{-}C_6$)-Alkoxy, ($C_1\text{-}C_6$)-Alkoxy carbonyl, ($C_1\text{-}C_8$)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, $C_1\text{-}C_6$ -Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono($C_1\text{-}C_6$)-Alkylamino, Di($C_1\text{-}C_6$)-Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann.

einer Gruppe der Formel $-(\text{CO})_b\text{-NR}^4\text{R}^5$.

worin

DE 197 40 785 A 1

b einer Zahl 0 oder 1 bedeutet.

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, (C₁-C₆)-Acyl, cyclo(C₄-C₇)-Acyl, Benzoyl oder (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono(C₁-C₆)-Alkylamino, Di(C₁-C₆)-Alkylamino substituiert ist, bedeuten,

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocycelus bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere weitere(s) Heteroatom(e) aus der Reihe S, O und/oder einen oder mehrere Rest(e) der Formel -NR⁸ enthalten kann,

worin

R⁸ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

und

einer Gruppe der Formel -NR⁶-SO₂-R⁷

worin

R⁶ Wasserstoff, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

R⁷ Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C₁-C₄)-Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -S(O)_c- oder -N(R⁹)- steht,

worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet.

R⁹ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

G für zweifach gebundenes (C₆-C₁₀)-Aryl oder für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocycelus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl,

sowie Gruppen der Formeln

-CO-O-(CH₂)_d-NR¹⁰R¹¹, -NR¹²-SO₂R¹³,

-(CH₂)_e-(CO)_f-NR¹⁴R¹⁵ und -OR¹⁶,

worin

d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

R¹⁰ und R¹¹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R¹² die oben angegebene Bedeutung von R⁶ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R¹³ die oben angegebene Bedeutung von R⁷ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R¹⁴ und R¹⁵ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel -(CH₂)_g-NR¹⁷R¹⁸ darstellen,

worin

g eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

und

R¹⁷ und R¹⁸ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R¹⁶ (C₆-C₁₀)-Aryl bedeutet,

L für einen Rest der Formel

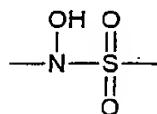
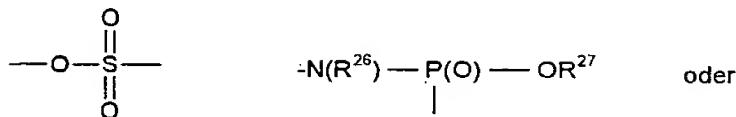
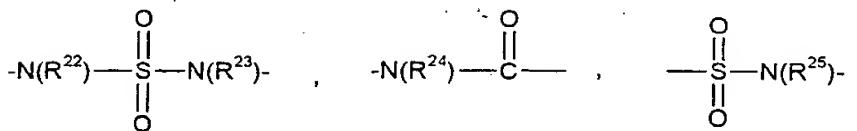
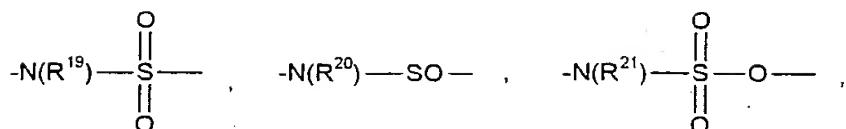
-O-, -N(H)-,

50

55

60

65



steht,

wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

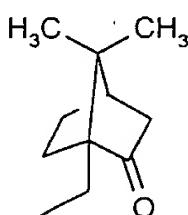
weber die Atome R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ und R²⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, oder

R^1 einen Rest der Formel $-SO_2R^2$ bedeutet.

R² für (C₆-C₁₀)-Aryl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclopus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder ver-

schiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino und (C_1 - C_6)-Alkyl, oder

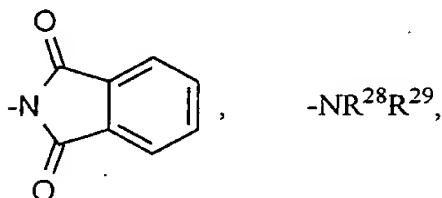
für den Rest der Formel



oder Morpholin steht, oder

für C₃-C₈-Cycloalkyl steht, oder

für (C_1 - C_{12})-Alkyl, (C_2 - C_{12})-Alkenyl oder (C_2 - C_{12})-Alkinyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Azido, (C_1 - C_6)-Alkoxy, (C_1 - C_6)-Perfluoralkoxy, partiell fluoriertem (C_1 - C_6)-Alkoxy, einem Rest der Formel



worin R^{28} und R^{29} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind.

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹.

worin R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1 - C_6)-Alkyl oder (C_1 - C_6)-Acyl bedeuten,

worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R⁹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Acyl bedeutet,

G für zweifach gebundenes Phenyl, Naphthyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, sowie Gruppen der Formeln-CO-O-(CH₂)_d-NR¹⁰R¹¹, -NR¹²-SO₂R¹³,-(CH₂)_e-(CO)_f-NR¹⁴R¹⁵ und -OR¹⁶,

worin

d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

R¹⁰ und R¹¹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,R¹² die oben angegebene Bedeutung von R⁶ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,R¹³ die oben angegebene Bedeutung von R⁷ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,R¹⁴ und R¹⁵ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel-(CH₂)_g-NR¹⁷R¹⁸ darstellen,

worin

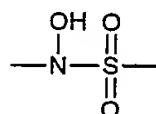
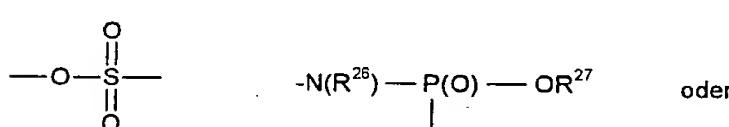
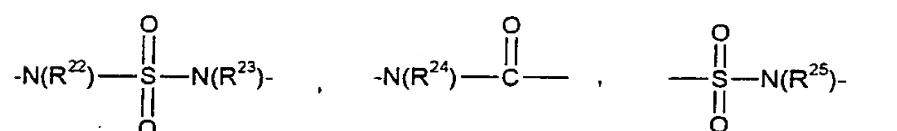
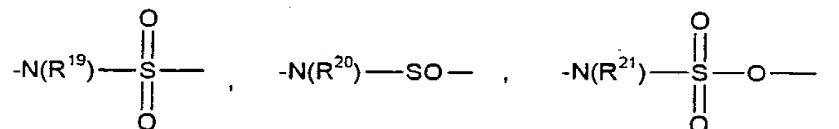
g eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

und

R¹⁷ und R¹⁸ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁰ und R¹¹ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,R¹⁶ Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

L für einen Rest der Formel

-O-, -NH-,



steht,

wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

und

worin

R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ und R²⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₃)-Alkyl bedeuten,

oder

R¹⁹ einen Rest der Formel -SO₂R² bedeutet,R² für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Furyl, Thieryl oder Pyrimidyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:Halogen, Amino, Trifluormethyl, Nitro und (C₁-C₄)-Alkyl,

oder

für den Rest der Formel

5

10

15

20

25

30

35

40

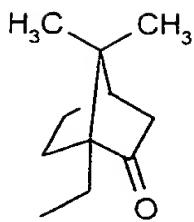
45

50

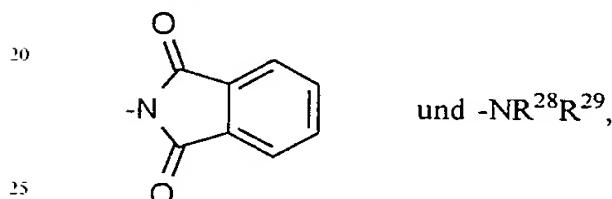
55

60

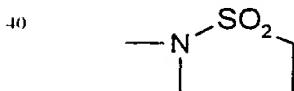
65



10 oder für Morphin steht,
oder
für Cyclopropyl, Cyclohexyl oder Cyclopentyl steht, oder
15 für (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl oder (C₂-C₁₀)-Alkinyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind die besteht aus: Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₅)-Perfluoralkoxy, partiell fluoriertem (C₁-C₄)-Alkoxy, einem Rest der Formel



worin
R²⁸ und R²⁹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind.
30 Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:
Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹,
worin R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Acyl bedeuten.
35 Pyridyl und Pyrimidyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:
Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹,
worin R³⁰ und R³¹ wie oben definiert sind,
oder
L und R² gemeinsam für einen Rest der Formel



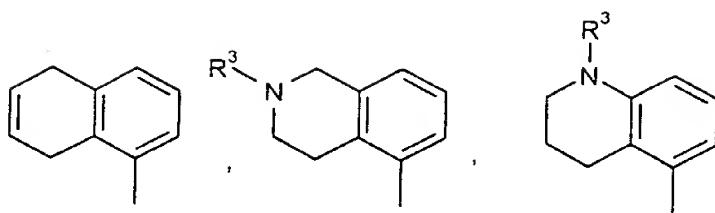
45 stehen,
und deren Salze.
3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, worin
R¹ für Phenyl, Naphthyl, Chinolyl, Isochinolyl oder für einen Rest der Formel

50

55

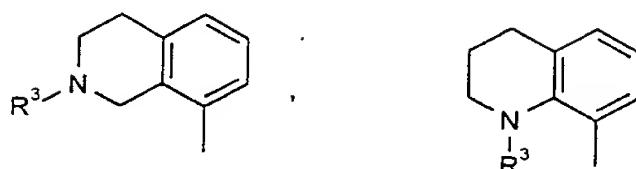
60

65

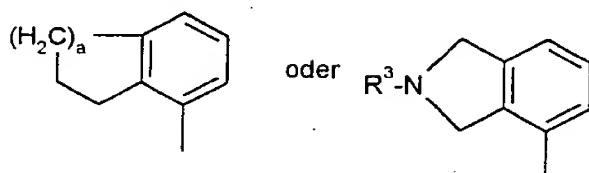


5

10



15



20

25

steht,

worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet.

R³ Wasserstoff, (C₂-C₃)-Alkenyl, (C₁-C₃)-Alkyl oder (C₁-C₃)-Acyl bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Chlor, Fluor, Carboxyl, Hydroxyl, Phenyl, (C₁-C₃)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Chlor oder Hydroxy substituiert sein kann,

einer Gruppe der Formel -(CO)_b-NR⁴R⁵

30

worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet.

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₃)-Acyl, cyclo(C₄-C₆)-Acyl, Benzoyl oder (C₁-C₃)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono(C₁-C₃)-Alkylamino, Di(C₁-C₃)-Alkylamino substituiert ist, bedeuten,

40

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholin-, Piperidin- oder N-Methylpiperazinring bilden, und

einer Gruppe der Formel -NR⁶-SO₂-R⁷

45

worin

R⁶ Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl oder (C₁-C₃)-Acyl

bedeuten.,

und

R⁷ Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

50

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C₁-C₃)-Alkyl stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -S(O)_c- oder -NR⁹- steht,

worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R⁹ Wasserstoff oder (C₁-C₃)-Alkyl oder (C₁-C₃)-Acyl bedeutet,

55

G für zweifach gebundenes Phenyl, Naphthyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluoromethyl, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₃)-Alkyl, Hydroxy(C₁-C₃)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkoxy, (C₁-C₃)-Alkoxy carbonyl, sowie Gruppen der Formeln

60

-CO-O-(CH₂)_d-NR¹⁰R¹¹, -NR¹²-SO₂R¹³,

-(CH₂)_e-(CO)_f-NR¹⁴R¹⁵, -CH₂OH und -OR¹⁶,

worin

d eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

65

e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

R¹⁰ und R¹¹ Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

R¹² Wasserstoff bedeutet.

R¹³ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

R¹⁴ und R¹⁵ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind oder einen Rest der Formel -(CH₂)_g-NR¹⁷R¹⁸ bedeuten,
worin

5 g eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

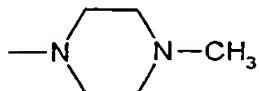
und

R¹⁷ und R¹⁸ Wasserstoff oder Methyl bedeuten.

oder

R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Rest der Formel

10



15

bilden,

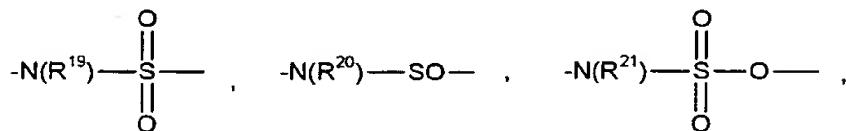
R¹⁶ Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

L für einen Rest der Formel

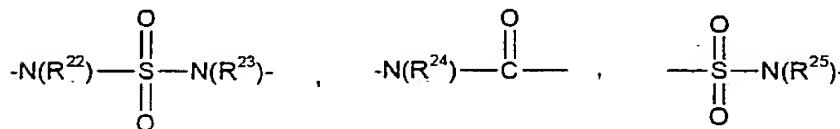
20

O-, -NH-,

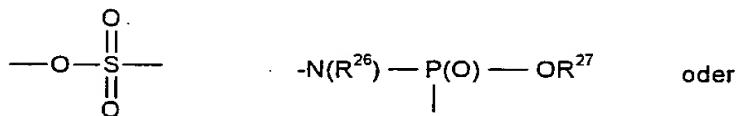
25



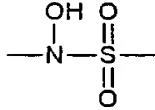
30



35



40



45

steht,

wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

und

worin

50

R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²⁵, R²⁴, R²⁵, R²⁶ und R²⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl be-
deuten,

oder

R¹⁹ einen Rest der Formel -SO₂R² bedeutet,

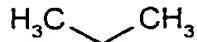
55

R² für Phenyl, Furyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Fluor, Chlor, Brom oder, Tri-
fluormethyl,

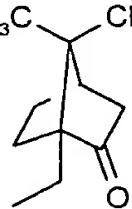
oder

für den Rest der Formel

60



65

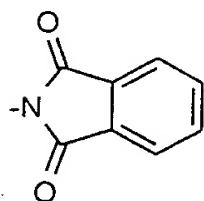


oder Morphin steht,

oder

für Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder

für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkynyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido, (C₁-C₃)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Perfluoralkoxy, Trifluormethyl-substituiertem (C₁-C₄)-Alkoxy, einem Rest der Formel



und -NR²⁸R²⁹,

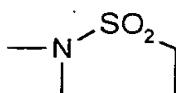
worin

R²⁸ und R²⁹ Wasserstoff oder Methyl bedeuten.

Phenyl, Pyridyl und Pyrimidyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₃)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹, worin R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Methylcarbonyl bedeuten, oder

L und R² gemeinsam für einen Rest der Formel



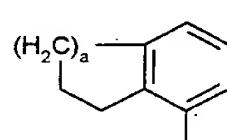
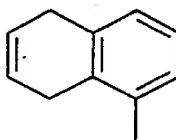
stehen.

und deren Salze.

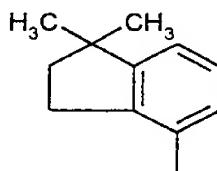
4. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

R¹ für (C₆-C₁₀)-Aryl, Chinolyl oder für einen Rest der Formel



oder



steht.

worin:

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls mit 1 bis 3, gleichen oder verschiedenen Substituenten, gegebenenfalls geminal, substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Halogen, Carboxyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₈)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann,

einer Gruppe der Formel -(CO)_b-NR⁴R⁵,

worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

und

einer Gruppe der Formel -NR⁶-SO₂-R⁷

worin

R⁶ Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

R⁷ Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C₁-C₄)-Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -S(O)_c- oder -NH- steht,

worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

G für zweifach gebundenes (C₆-C₁₀)-Aryl oder für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocycles mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem bis drei,

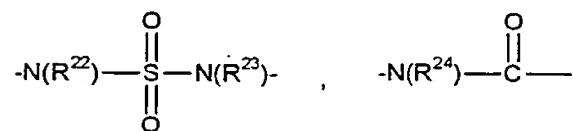
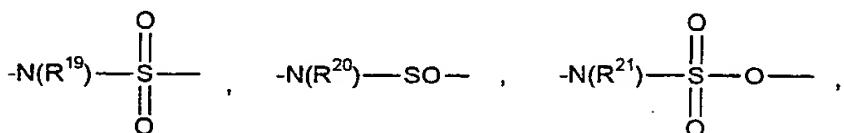
gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Carboxyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, sowie Gruppen der Formel

-CO-O-(CH₂)₄-NR¹⁰R¹¹, -NR¹²-SO₂R¹³ und -CO-NR¹⁴R¹⁵

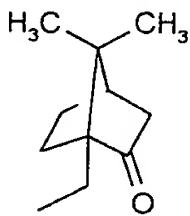
worin

d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

5 R¹⁰ und R¹¹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,R¹² die oben angegebene Bedeutung von R⁶ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,R¹³ die oben angegebene Bedeutung von R⁷ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,10 R¹⁴ und R¹⁵ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder eine Gruppe der Formel -NH- enthalten kann,
L für einen Rest der Formel

30 steht,

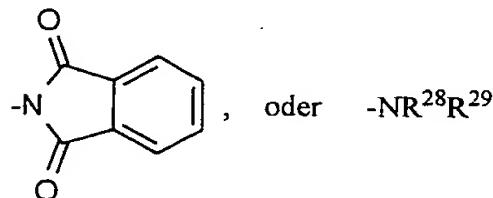
wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

und worin R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten.35 R² für Phenyl steht, das gegebenenfalls mit Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino, oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert ist.R² für den Rest der Formel

50 oder Morphin steht,

oder

für Perfluoralkyl mit bis zu 12 Fluoratomen steht, oder

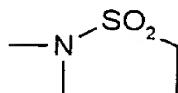
55 für (C₁-C₁₂)-Alkyl oder (C₂-C₁₂)-Alkinyl steht, die gegebenenfalls mit Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido oder durch einen Rest der Formel

65 substituiert sind.

worin R²⁸ und R²⁹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind.und/oder gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind, die ihrerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder durch eine Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹ substituiert sein können.

DE 197 40 785 A 1

worin R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeuten, L und R² gemeinsam für einen Rest der Formel



5

stehen,

und deren Salze.

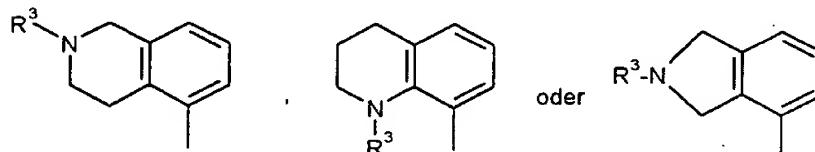
5. Verbindungen der Formel (I) nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3.

10

worin

R¹ für Naphth-1-yl, gegebenenfalls substituiert durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert mit Hydroxy, (C₁-C₆)-Acylamino, Amino oder (C₁-C₆)-Alkoxy, Indan-4-yl, substituiert durch Hydroxy(C₁-C₆)-Alkyl, für einen Rest der Formel

15



20

steht,

worin

R³ (C₁-C₆)-Alkyl ist,

25

E und A für eine Bindung stehen,

D für ein Sauerstoffatom stehen,

G für 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen oder 2,5-Pyridylen steht, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

L für einen Rest der Formel -NH-SO₂-, oder -O-SO₂- steht und

R² für (C₁-C₆)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl, durch einen Rest der Formel -O-CH₂-CF₃ oder durch Phenyl oder durch Pyridyl substituiert ist, die ihrerseits durch Brom oder Chlor substituiert sein können,

30

und deren Salze.

6. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, der folgenden Formeln:

35

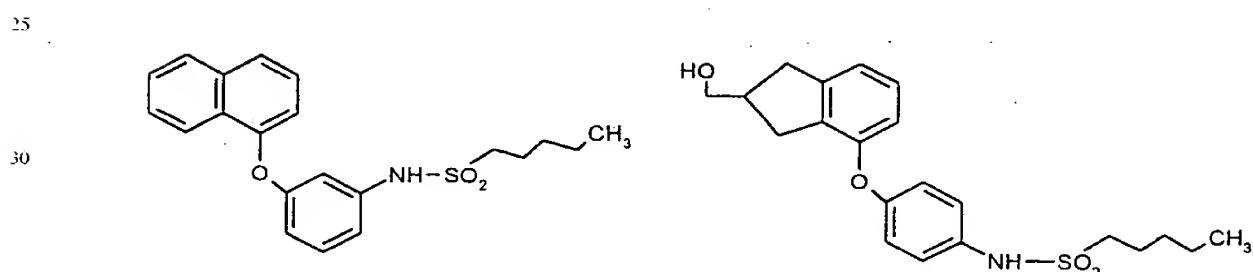
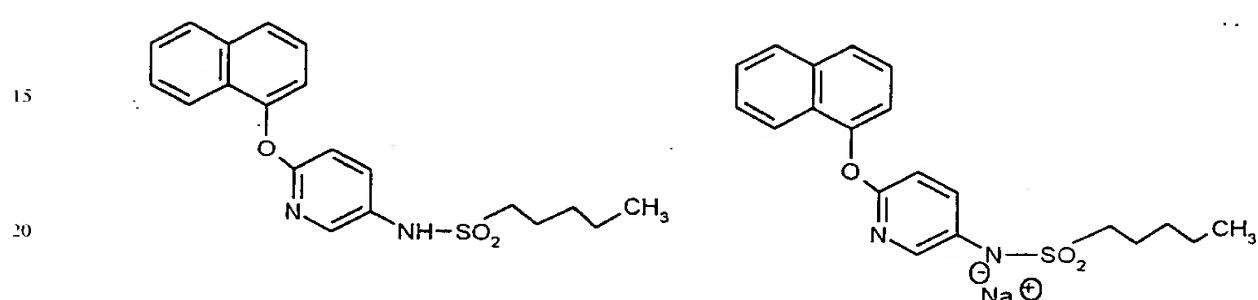
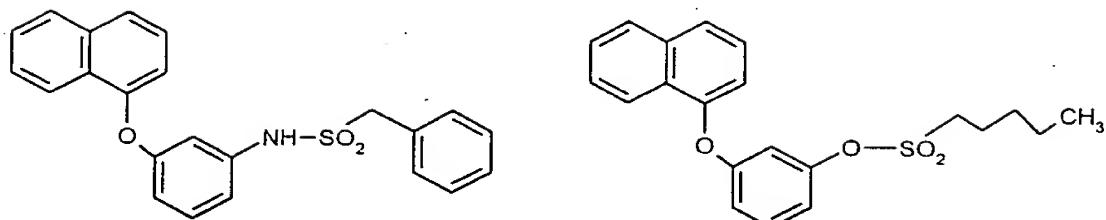
40

45

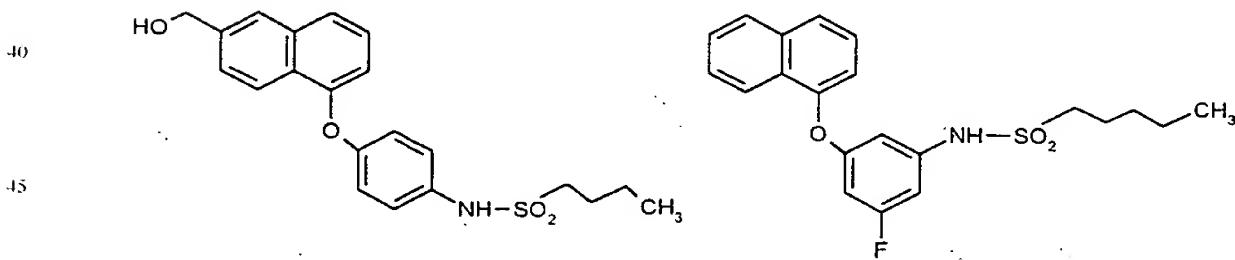
50

55

60



Racemat und Enantiomere

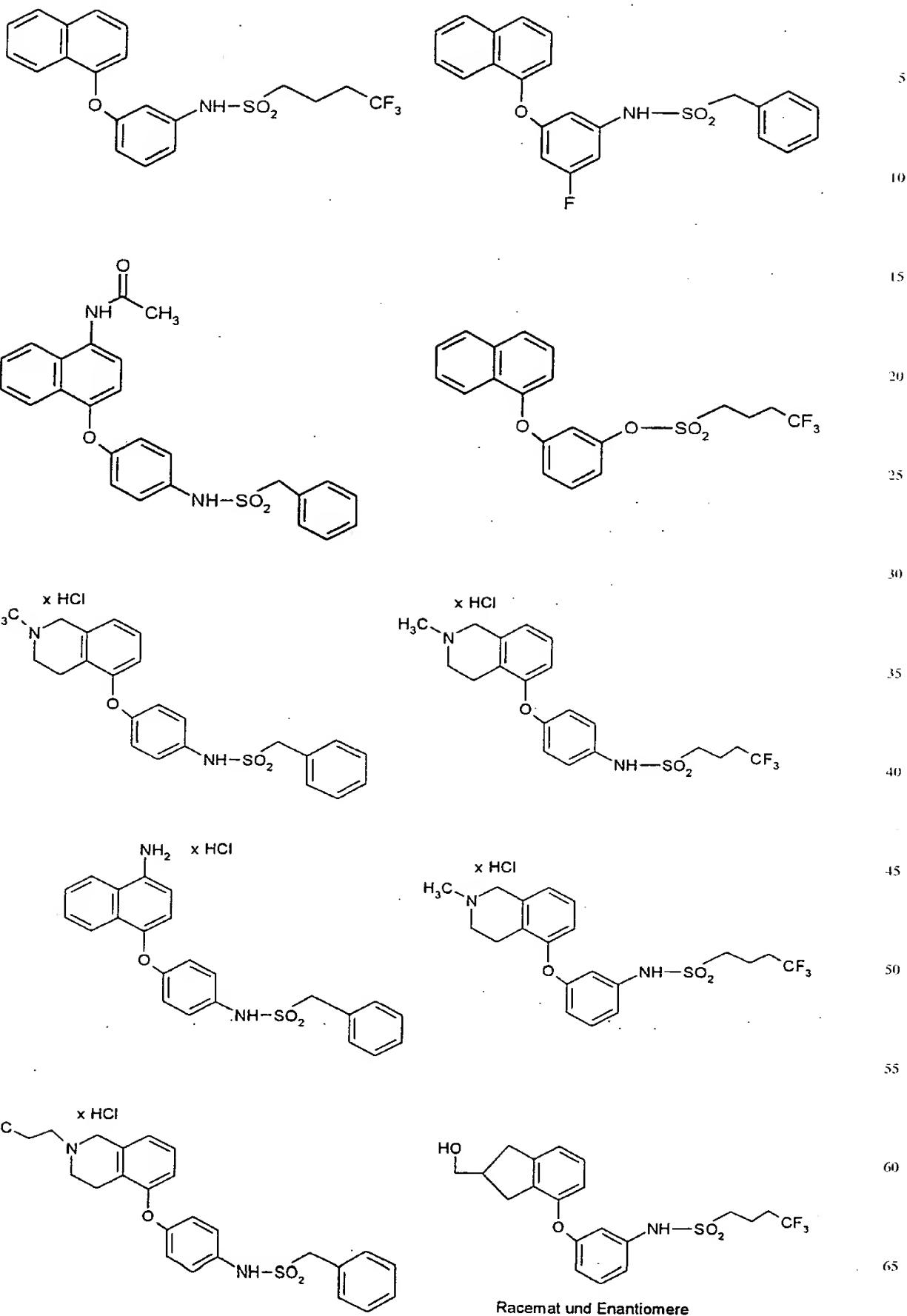


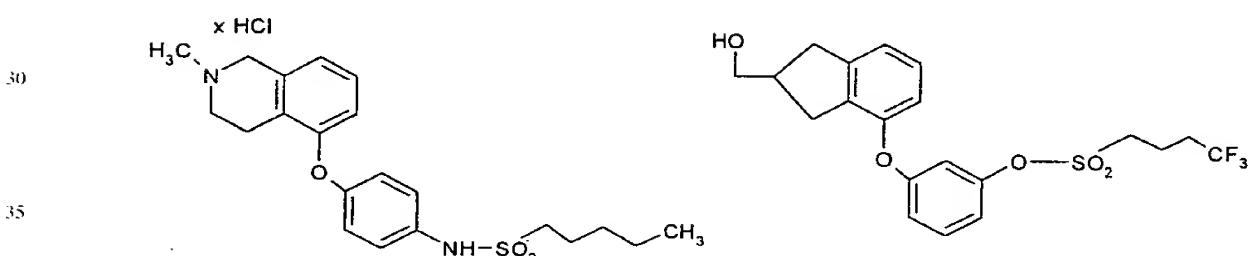
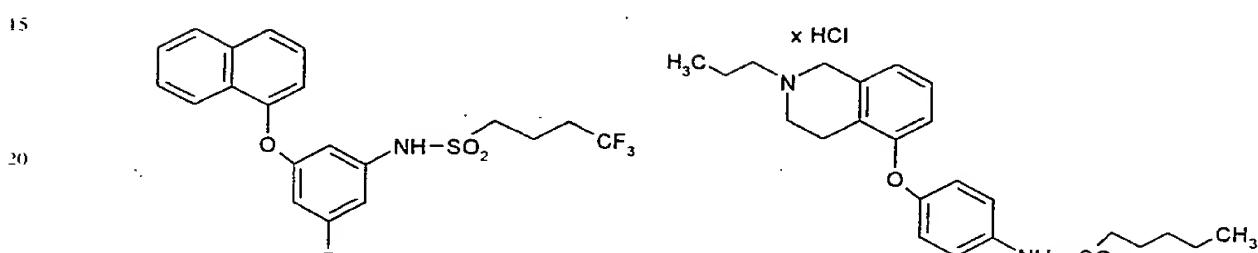
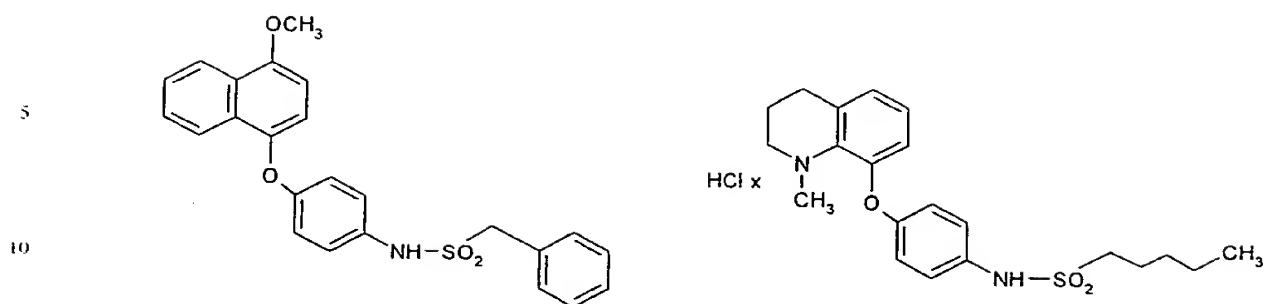
50

55

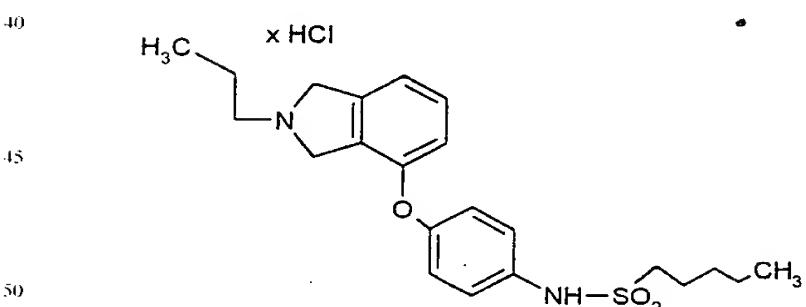
60

65





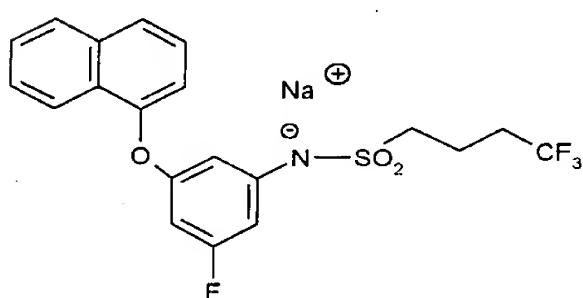
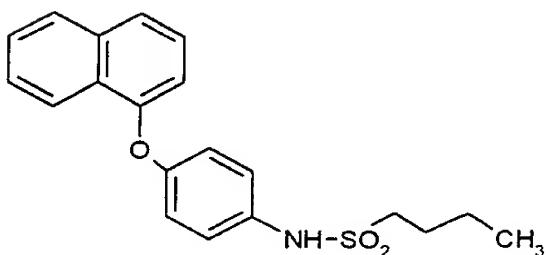
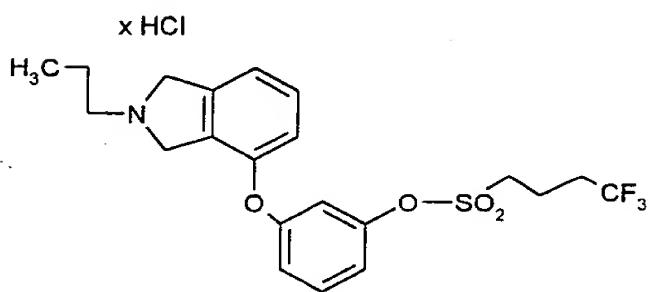
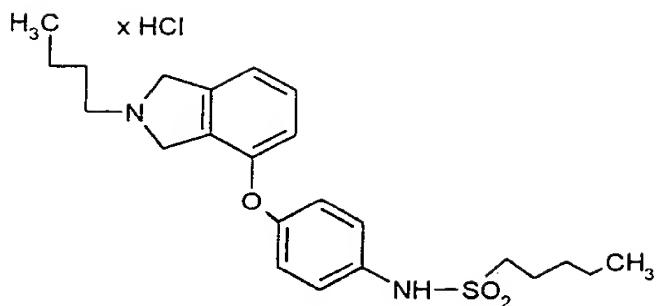
Racemat und Enantiomere



55

60

65



5

10

15

20

25

30

35

40

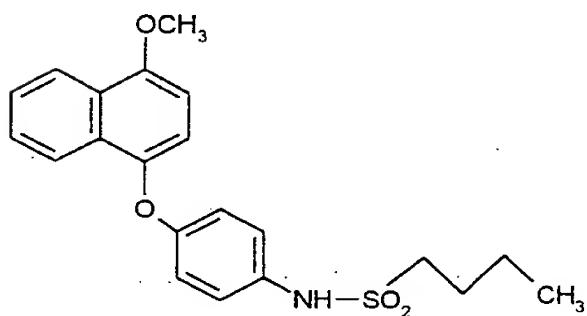
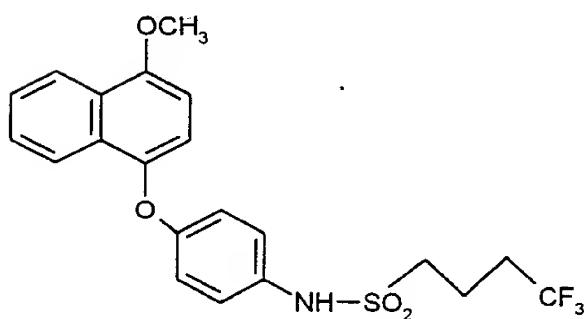
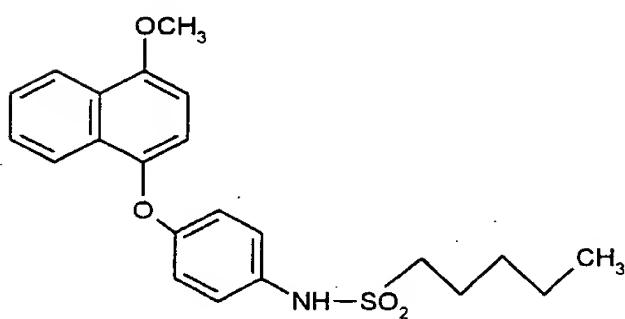
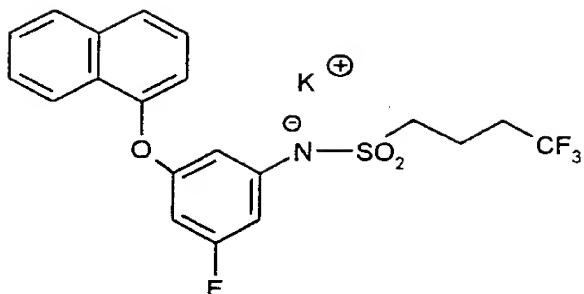
45

50

55

60

65



7. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6, worin

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

60 R¹-A-D-E-G-M-H (II)

in welcher

R¹, A, D, E und G die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und

M für Sauerstoff oder -N(R³²)- steht und

65 R³² Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl ist,
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

R³³-Q-R² (III)

in welcher
 R² die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
 R³³ für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Iod steht,
 Q für einen Rest der Formel -SO₂-, -SO-, -CO-, -P(O)(OR²⁷)- oder eine Einfachbindung steht,
 worin
 R²⁷ die oben angegebene Bedeutung hat,
 zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

R¹-A-D-E-G-M-Q-R² (Ia)

5

in welcher
 R¹, A, D, E, G, M, Q und R² die oben angegebene Bedeutung haben,
 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden
 oder

10

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)
 zunächst mit Chlorsulfonsäuretrialkylsilylester, vorzugsweise Chlorsulfonsäuretrimethylsilylester, umgesetzt werden,
 mit einer Säure versetzt werden und dann mit einem Chlorierungsmittel, vorzugsweise Phosphorpentachlorid,
 zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)

15

R¹-A-D-E-G-M-SO₂-Cl (IV)

20

in welcher
 R¹, A, D, E, G und M die oben angegebene Bedeutung haben,
 umgesetzt werden und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)
 H-T-R² (V)

25

in welcher
 R² die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und
 T für Sauerstoff oder Stickstoff steht,
 zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)

30

R¹-A-D-E-G-M-SO₂-T-R² (Ib)

in welcher
 R¹, A, D, E, G, M, T und R² die oben angegebene Bedeutung haben,
 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden
 oder
 [C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

35

R¹-A-D¹-H (VI)

40

in welcher
 R¹ und A die oben angegebene -Bedeutung haben und
 D¹ für Sauerstoff, Schwefel oder -N(R⁹)- steht und
 R⁹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

45

R³⁴-E-G-SO₂-NH-R² (VII)

50

in welcher
 E, G und R² die oben angegebene Bedeutung haben und
 R³⁴ für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom steht,
 zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic)

R¹-A-D¹-E-G-SO₂-NH-R² (Ic)

55

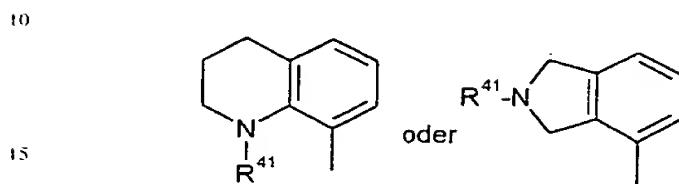
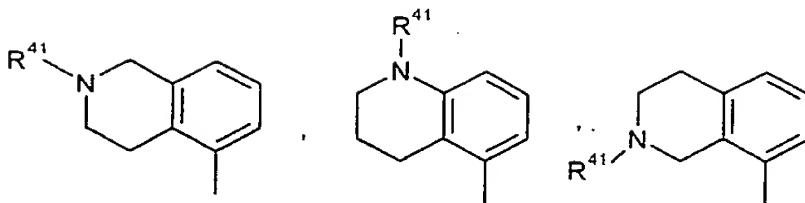
in welcher
 R¹, A, D¹, E, G und R² die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden,
 oder
 [D] Verbindungen der allgemeinen Formel (Id)

60

R³⁷-A-D-E-G-L-R² (Id)

in welcher
 A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben und
 R³⁷ für einen Rest der Formel

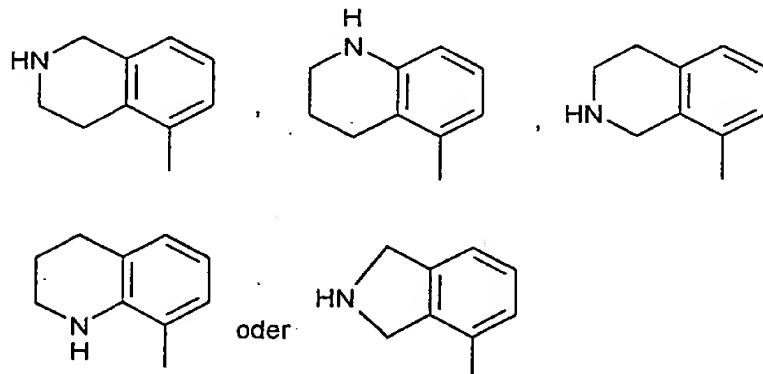
65



steht, worin
 R⁴¹ für (C₁-C₆)-Alkyl steht, mit Chlorameisensäureester, vorzugsweise Chlorameisensäure-1-(1-chlor)-ethylester oder Chlorameisensäuremethylester, und anschließend mit Alkoholen, bevorzugt Methanol, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

20 R³⁸-A-D-E-G-L-R² (Ie)

25 in welcher
 A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben und
 R³⁸ für einen Rest der Formel



45 steht,
 umgesetzt werden
 oder
 [E] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) mit (C₁-C₆)-Ketonen oder (C₁-C₆)-Aldehyden in Gegenwart eines Reduktionsmittels, vorzugsweise Natriumcyanoborhydrid, gegebenenfalls in der Gegenwart einer Säure zu Verbindungen der allgemeinen Formel (If)

50 R³⁹-A-D-E-G-L-R² (If)

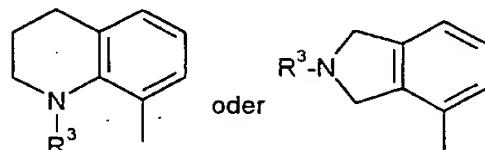
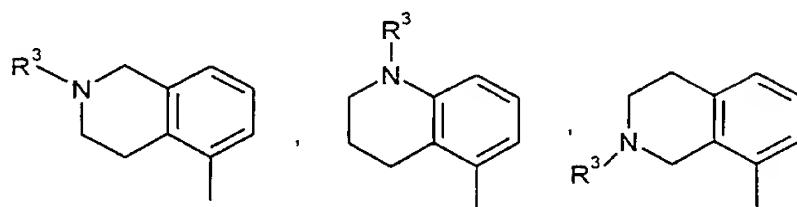
55 in welcher
 A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben und
 R³⁹ für (C₃-C₆)-Alkenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,
 umgesetzt werden
 oder
 [F] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

60 R³⁵-R³ (VIII)

65 in welcher
 R³ die in Anspruch 1 genannte Bedeutung hat,
 R³⁵ für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen steht,
 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ig)

R⁴⁰-A-D-E-G-L-R² (Ig)

in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben und
R⁴⁰ für einen Rest der Formel

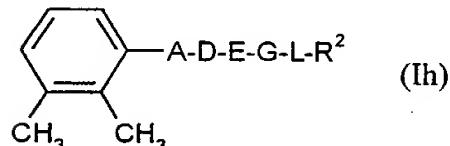
steht,

worin

R³ die oben angegebene Bedeutung hat,

oder

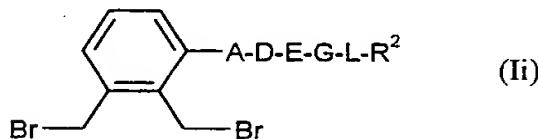
[G] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ih)



in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

durch radikalische Bromierung, beispielsweise mit N-Bromsuccinimid, in einem inerten Lösungsmittel in Verbindungen der allgemeinen Formel (Ii)

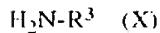
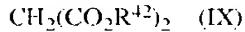


in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

übergeführt werden,

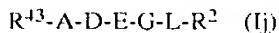
und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formeln (IX) oder (X)



in welchen

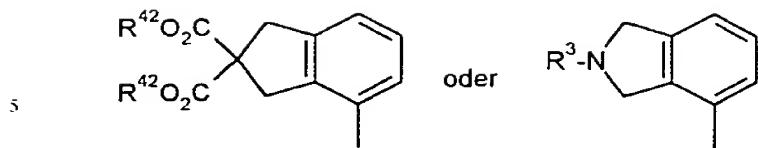
R⁴² für (C₁-C₆)-Alkyl steht undR³ die oben angegebene Bedeutung hat,

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ij)



in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben genannte Bedeutung haben undR⁴³ für



steht,
worin
10 R^{42} und R^3 die oben genannte Bedeutung haben,
umgesetzt werden,
und gegebenenfalls die oben aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden eingeführt und derivatisiert werden.
15 und im Fall D ist = -SO- oder -SO₂- ausgehend von den entsprechenden Thioethern (D = S) eine Oxidation nach üblichen Methoden durchgeführt wird,
und im Fall der Ammoniumverbindungen ausgehend von den entsprechenden Aminen eine Alkylierung durchgeführt wird.
Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

20 $R^1\text{-A-D-E-G-M-H}$ (II)

in welcher
R¹, A, D, E, G und M die in den Ansprüchen 1 und 7 angegebenen Bedeutungen haben.
9. Verbindungen gemäß Anspruch 8.
25 in welcher
R¹, A, D, E und G die in Anspruch 5 genannten Bedeutungen haben und
M die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung hat.
10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

30 $R^1\text{-A-D-E-G-M-H}$ (II)

in welcher
R¹, A, D, E, und G die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und
M die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung hat,
35 worin
[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

$R^1\text{-A-D-L-H}$ (VI)

40 in welcher
R¹, A und D die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben,
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)

$R^{44}\text{-E-G-NO}_2$ (XI)

45 in welcher
E und G die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und
 R^{44} eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, ist,
50 in inertem Lösemittel, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden und anschließend mit üblichen Reduktionsmitteln, vorzugsweise H₂/Pd/C in einem inertem Lösemittel oder mit Hydrazinhydrat, Pd/C, gegebenenfalls unter gleichzeitiger Hydrogenierung von (C-C)-Mehrfachbindungen, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa)

55 $R^1\text{-A-D'-E-G-NH}_2$ (IIa)

in welcher
R¹, A, D', E und G die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden,
oder
[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IIb)

60 $R^1\text{-A-D-E-G-NH}_2$ (IIb)

in welcher
R¹, A, D, E und G die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einem Nitrosierungsmittel, bevorzugt einer wässrigen Lösung von Schwefelsäure und Natriumnitrit und anschließender Erwärmung, bevorzugt auf 60 bis 100°C, in Verbindungen der allgemeinen Formel (IIc)

$R^1\text{-A-D-E-G-OH}$ (IIc)

in welcher
 R¹, A, D, E und G die oben genannte Bedeutung haben,
 umgesetzt werden,
 oder
 [C] Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)

R¹-R³⁶ (XII)

in welcher
 R¹ die oben angegebene Bedeutung hat und
 R³⁶ für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Brom, steht,
 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)

HO-G-O-R⁴⁵ (XIII)

in welcher
 G die oben angegebene Bedeutung hat und
 R⁴⁵ für (C₁-C₆)-Alkyl, bevorzugt Methyl, steht,
 in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt Dimethylformamid oder Pyridin, gegebenenfalls in Anwesenheit einer
 Base, bevorzugt Kaliumcarbonat, und gegebenenfalls in Anwesenheit von Kupfer (I/II)-Salzen, bevorzugt Kupfer
 (II)-Oxid oder Kupfer (I)-Iodid, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 200°C, bevorzugt 80 bis 150°C und Nor-
 maldruck zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ik)

R¹-O-G-O-R⁴⁵ (Ik)

in welcher
 R¹, G und R⁴⁵ die oben genannte Bedeutung haben,
 umgesetzt wird und anschließend in Gegenwart einer Säure, bevorzugt Broniwasserstoffäsüre, zu Verbindungen der
 allgemeinen Formel (IId)

R¹-O-G-OH (IId)

reagiert werden
 oder
 [D] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

R¹-A-D'-H (VI)

in welcher
 R¹, A und D' die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben,
 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)

R⁴⁶-E-G'-R⁴⁷ (XIV)

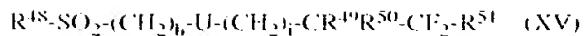
in welcher
 R⁴⁶ die für R³⁶ angegebene Bedeutung hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
 E die oben genannte Bedeutung hat,
 G' für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocycles mit bis zu 3 Heteroatomen aus der
 Reihe Schwefel, Stickstoff und/oder Sauerstoff steht, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen, oder
 verschiedenen Substituenten wie im Anspruch 1 für G definiert substituiert sein kann und
 R⁴⁷ für Halogen, bevorzugt für Chlor oder Brom, steht,
 zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (XV)

R¹-A-D'-E-G'-R⁴⁷ (XV)

in welcher
 R¹, A, D', E, G' und R⁴⁷ die oben genannte Bedeutung haben,
 in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt wird und anschließend mit Kalium-
 amid in flüssigem Ammoniak in die entsprechenden freien Amine der allgemeinen Formel (IIf)

R¹-A-D'-E-G'-NH₂ (IIf)

in welcher
 R¹, A, D', E und G die oben genannte Bedeutung haben,
 transformiert wird,
 II. Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)



worin

R⁴⁸ eine Abgangsgruppe ist,

5 U Sauerstoff oder eine Einfachbindung ist,

R⁴⁹ und R⁵⁰ gleich oder verschieden sind und H, F, Cl oder CF₃ bedeuten,

R⁵¹ H, F, Cl oder Br ist,

10 b eine Zahl 1 oder 2 ist und

i eine Zahl 0 oder 1 ist,

mit Ausnahme der Verbindungen, worin

U eine Einfachbindung ist,

R⁴⁹ und R⁵⁰ gleich sind und H oder F bedeuten und

R⁵¹ F bedeutet,

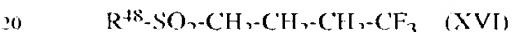
und mit Ausnahme der Verbindungen, worin

15 U Sauerstoff ist,

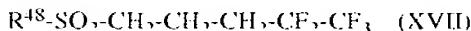
R⁴⁹ oder R⁵⁰ Cl bedeuten und

i 0 bedeutet.

12. Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVI) und (XVII)



oder



worin

R⁴⁸ eine Abgangsgruppe ist,

13. Verbindungen nach Ansprüchen 11 oder 12 worin R⁴⁸ Chlor ist.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung, die als aktiven Bestandteil mindestens eine Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 in Zusammensetzung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten umfaßt.

15. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Medikament in der Behandlung von Menschen und Tieren.

16. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 für die Herstellung eines Medikamentes zur Prävention und/oder Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen.

17. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 für die Herstellung eines Medikamentes zur Prävention und/oder Behandlung von cerebralen Ischämien und Schädel/Hirn-Trauma.

18. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 zur Behandlung von Schmerzzuständen, Enthesis, Übelkeit, Glaukoma, Asthma, Anorexie, Konvulsionen, Rheuma, Sedation und Bewegungsstörungen.

19. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 zur Behandlung von bakteriellen oder viralen Infektionen, Autoimmunerkrankungen, entzündlicher oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen der Gelenke des Knochen- und Muskelapparates, der inneren und äußeren Organe, des zentralen Nervensystems, der Sinnesorgane und des blutbildenden Systems bei Mensch und Tier.

45

50

55

60

65